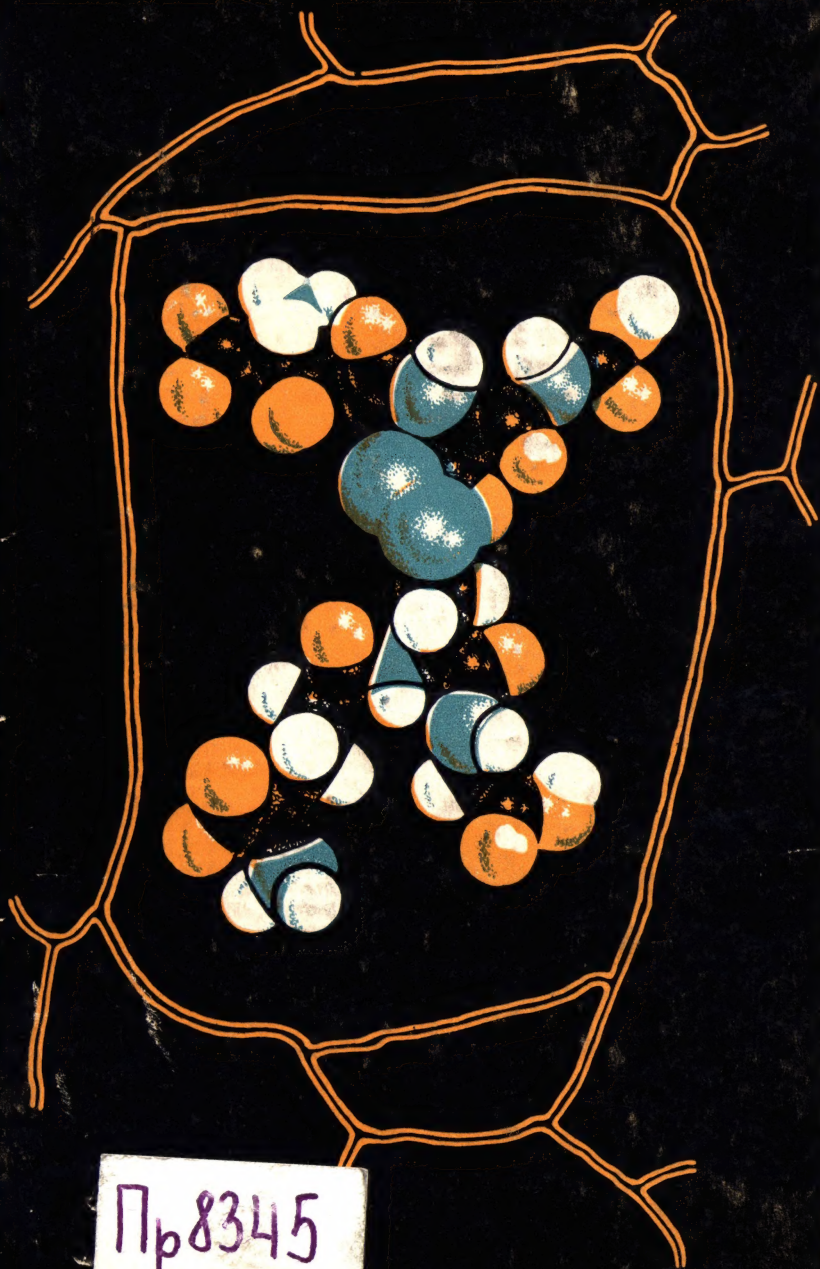


# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА



2  
1969

Пр 8345

0908719

19/XT 80r. 145









Пр 8345

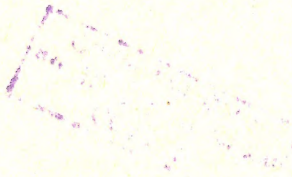
А к а д е м и я н а у к У к р а и н с к о й С С Р

# Физиологически активные вещества

Республиканский  
межведомственный  
сборник

Выпуск 2

ВН808.П



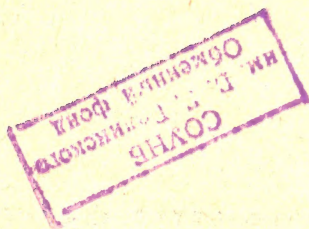
Издательство «Наукова думка»  
Киев — 1969

В сборнике приведены результаты синтеза различных классов органических соединений и изучения зависимости между их строением и биологически активными свойствами — противоопухолевыми, спазмолитическими, противомикробными, кровеостанавливающими, инсектицидными, фунгицидными, гербицидными и др.

Рассчитан на химиков, биологов, медиков и работников сельскохозяйственных научно-исследовательских учреждений, а также на широкий круг читателей, интересующихся новейшими достижениями химии, биологии, медицины.

Редакционная коллегия: д-р хим. наук *П. С. Пелькис* (отв. редактор), чл.-корр. АН УССР *Г. И. Деркач* (зам. отв. редактора), д-р хим. наук *Л. М. Ягупольский* (отв. секретарь), акад. АН УССР *А. В. Кирсанов*, канд. хим. наук *В. М. Черкасов*, канд. хим. наук *А. А. Свищук*, канд. хим. наук *Л. Д. Проценко*.

П. 208719



КИЕВСКАЯ КНИЖНАЯ ФАБРИКА  
Государственная  
общественная библиотека  
им. В. Г. Белинского  
г. Свердловск



# ПРОИЗВОДНЫЕ N-ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ МОЧЕВИН И ИХ АНТИБЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

И. М. Лосева, Е. С. Губницкая,  
Г. И. Деркач

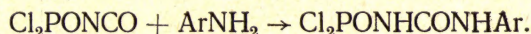
(Институт органической химии АН УССР,  
Институт экспериментальной и клинической  
онкологии Министерства здравоохранения  
УССР)

В предыдущем сообщении [1] показано, что N-диэтилендиамидофосфонил-N'-β-нафтилмочевина (препарат № 484) обладает в эксперименте ярко выраженным антибластическим действием против различных перевивных опухолей. Представляло интерес получить новые N-диэтилендиамидофосфонил-N'-арилмочевины и изучить их противоопухолевые свойства.

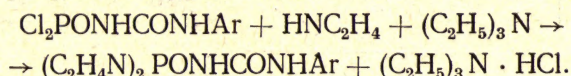
Таблица 1  
N-Дихлорфосфонил-N'-арилмочевины  $\text{ArNHCONHPOCl}_2$

Ar	Выход, %	Т. разл., °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			P	N		P	N
<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97	141—142	8,15	—	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	8,17	—
<i>n</i> -SCNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	127—128	—	13,18	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> PS	—	13,13
2-Br, 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	72	121—123	—	8,46	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	—	8,10
2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	98	146—147	9,50	—	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	9,62	—
3-Cl, 4-SCNC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	55	138—139	—	12,64	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> PS	—	12,19

При взаимодействии дихлорангидрида изоцианатофосфорной кислоты с ариламинами в описанных ранее условиях [2] получают N-дихлорфосфонил-N'-арилмочевины (табл. 1)



N-дихлорфосфонил-N'-арилмочевины энергично реагируют с этиленимином в присутствии триэтиламина с образованием N-диэтилендиамидофосфонил-N'-арилмочевин [3]



N-диэтилендиамидофосфонил-N'-арилмочевины (табл. 2) — бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, растворимые при нагревании в спирте, нитрометане, нерастворимые в воде, бензоле, эфире и петролейном эфире. Исключение составляет N-диэтилендиамидофосфонил-N'-3-нитро-4-метилфенилмочевина, окрашенная в ярко-желтый цвет.



Таблица 2

N-Диэтилендиамидофосфонил-N'-арилмочевины  $\text{ArNHCONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$ 

Ar	Выход, %	Т. пл., °C	Внешний вид	Растворитель для кристаллизации	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					N	P		N	P
<i>n</i> - $\text{FC}_6\text{H}_4$	78	171—172 (170)	Призмы	Метанол	19,77	—	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}_2\text{P}$	19,72	—
<i>n</i> - $\text{IC}_6\text{H}_4$	81	175—176 (170)	»	Нитрометан	—	7,78	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{IN}_4\text{O}_2\text{P}$	—	7,90
<i>n</i> - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$	69	172—173 (170)	Призмы **	—	—	9,15	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$	—	9,98
2-Br,4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3$	50	151—153 (142)	Иглы	Нитрометан	—	8,74	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{P}$	—	8,61
2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	89	175—176 (145)	»	Метанол	16,57	—	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$	16,72	—
3- $\text{NO}_2$ -4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3$	75	170—171 (161)	—	»	21,62	—	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_4\text{P}$	21,53	—

\* В скобках дана температура, при которой капилляр опускали в прибор для определения температуры плавления.

\*\* Очищали многократным переосаждением петролейным эфиром из хлороформового раствора.

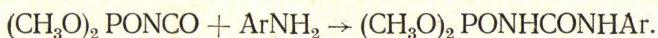
Таблица 3

Диметилфосфоно-N-арилмочевины  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PONHCONHAr}$ 

Ar	Выход, %	Т. пл., °C	Внешний вид	Растворитель для кристаллизации	Найдено P, %	Формула	Вычислено P, %
<i>n</i> - $\text{IC}_6\text{H}_4$	86	163—164	Призмы	Метанол	8,74	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{IN}_2\text{O}_4\text{P}$	8,37
<i>n</i> - $\text{SCNC}_6\text{H}_4$	60	152—154	Сростки игл	»	10,27	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$	10,28
2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	73	144—146	Призмы	Бензол	9,84	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$	9,89



Диметилловый эфир изоцианатофосфорной кислоты реагирует с аминами аналогично дихлорангидриду изоцианатофосфорной кислоты с образованием диметилфосфоно-N-арилмочевин



Диметилфосфоно-N-арилмочевин — высокоплавкие бесцветные кристаллические вещества, растворимые при нагревании в метаноле, нерастворимые в воде, эфире и петролейном эфире (табл. 3).

Препараты испытывали на антибластическую активность (табл. 4) на двух штаммах перевивных опухолей крыс — саркоме 45 и карциноме Герена. Опыты проводили на 186 мышах и 346 крысах.

Таблица 4

Токсичность и противоопухолевая активность некоторых фосфорилированных мочеви и их производных

№ препарата	Химическая формула	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Торможение роста опухоли, %	
			Карцинома Герена	Саркома 45
5	$n\text{-IC}_6\text{H}_4\text{NHCONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	120	99,0	85,6
6	$2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHCONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	90	99,1	85,4
7	$4\text{-CH}_3, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHCONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	125	99,8	88,9
8	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PONHCONHC}_6\text{H}_4\text{I-}n$	90	17,0	39,0
9	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PONHCONHC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{-}2,4$	150	0	5,0
13	$n\text{-C}_2\text{H}_5\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{NHCONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	200	99,6	73,0
14	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PONHCONHC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5\text{-}n$	400	16,0	33,0
15	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PONHCONHC}_6\text{H}_4\text{SCN-}n$	300	19,0	0
16	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{PONHCONHC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5\text{-}n$	250	14,0	10,0
600	$n\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{N}=\text{P}(\text{NC}_2\text{H}_4)_3$	50	99,3	80,0
601	$n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{P}(\text{NC}_2\text{H}_4)_3$	20	99,3	91,0
605	$n\text{-FC}_6\text{H}_4\text{NHCONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	150	99,9	64,0
606	$n\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NHCONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	50	99,1	68,0
484	$\beta\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{NHCONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	97	99,6	89,6

Опухоли перевивали в виде 20%-ной взвеси. К лечению приступали в основном на 9—11-й день после перевивки, когда опухоли у крыс хорошо прощупывались и могли быть измерены. Препараты для инъекции готовили ex tempore. Почти все вещества плохо растворялись в воде, поэтому в качестве растворителя брали смесь спирта и физиологического раствора в соотношении 1 : 10. Препараты вводили подкожно через день восемь—десять раз. Основным показателем противоопухолевой активности служил процент торможения роста опухолей, который определяется по формуле

$$T = \frac{M_k - M_o}{M_k} 100\%,$$

где  $M_k$  и  $M_o$  — средний вес опухоли соответственно в контрольной и подопытной группах.



Дополнительными показателями действия препаратов на опухоль служили индекс эффективности, представляющий отношение среднего веса опухоли в контроле к среднему весу опухоли в подопытной группе, и средний диаметр опухоли, вычисляемый по формуле Шрека [5]

$$D = \sqrt[3]{abc},$$

где  $a$ ,  $b$  и  $c$  — длина, ширина и высота опухоли.

Средний диаметр опухоли определяли после каждых двух инъекций препаратов, что позволяло в динамике проследить за изменением размеров опухолей у леченых и нелеченых (контроль) животных. До и после введения вещества животных взвешивали. При лечении препаратами, содержащими этиленминные группы, у жи-

Таблица 5

Действие некоторых фосфорилированных мочевины и их производных на карциному Герена у крыс

№ препарата	Доза (мг/кг) и количество введений	Средний вес опухоли животных, г		Торможение роста опухоли, %	Индекс эффективности
		леченых	контрольных		
5	15×8	0,61±0,03	59,6±4,7	99,0	98
6	11×10	0,24±0,07	28,2±6,4	99,1	117
7	15×9	0,12±0,03	59,6±4,7	99,8	496
8	18×9	34,00±4,40	41,0±4,9	17,0	1,2
9	30×9	45,00±7,00	41,0±4,9	0	0,9
13	20×9	0,18±0,05	47,5±7,9	99,6	264
14	80×9	40,00±4,5	47,5±7,9	16,00	1,2
15	60×9	38,00±3,8	47,5±7,9	19,0	1,2
16	50×9	41,00±8,4	47,5±7,9	14,0	1,1
600	10×6	0,13±0,03	22,0±2,2	99,3	170
601	4×6	0,15±0,05	22,0±2,2	99,3	146
605	20×6	0,027±0,006	22,0±2,2	99,9	815
606	10×6	0,193±0,058	22,0±2,2	99,1	114

вотных в конце опыта определяли вес селезенки, об изменении которого у леченых животных судили после сравнения его с таковым у контрольных. Результаты опытов подвергали статистическому анализу методом Стьюдента в модификации Ш. Д. Мошковского [4].

Изучению антибластического действия препаратов предшествовали опыты на белых беспородных мышах по определению их токсичности.

Вещества вводили однократно подкожно в шести—восемь равномерно возрастающих дозах. На основании величины ЛД<sub>50</sub> определяли ориентировочную лечебную дозу, составляющую  $\frac{1}{5}$  ЛД<sub>50</sub>.

В результате определения токсичности выяснилось, что ЛД<sub>50</sub> большинства препаратов изменяется в пределах 50—300 мг/кг



(табл. 4). Исключение составляли два препарата. Один из них — диметилфосфоно-*n*-карбэтоксифенилмочевина (№ 14) был малотоксичен ( $LD_{50}$  — 400 мг/кг), другой — триэтилентриамидофосфазо-*n*-нитрофенил (№ 601) отличался сравнительно большой токсич-



Рис. 1. Опухолевые узлы карциномы Герена у крыс, леченных препаратом № 7 (нижний ряд) и нелеченых (верхний ряд). Крысы забиты на 29-й день после перевивки опухоли.

ностью ( $LD_{50}$  — 20 мг/кг). От токсических доз препаратов животные гибли или на первый-второй день после введения, или на шестой — восьмой.

Проведенные исследования показали, что большая часть испытуемых препаратов значительно угнетает рост карциномы Герена и саркомы 45 (табл. 5, 6, рис. 1—4).



Рис. 2. Опухолевые узлы саркомы 45 у крыс, леченных препаратом № 7 (нижний ряд) и нелеченых (верхний ряд). Крысы забиты на 34-й день после перевивки опухоли.

Как видно из табл. 5, восемь соединений тормозили рост карциномы Герена на 99,0—99,9%, четыре — на 14—19%, один не оказал на опухоль угнетающего действия. Наиболее эффективными в

отношении карциномы Герена были препараты № 605, 7, 13. Противоопухолевая активность этих веществ особенно отчетливо выступает при сравнении их по индексу эффективности, который для препарата № 605 равен 815, для № 7 — 496, для № 13 — 264.

На саркому 45 все испытанные соединения действовали менее активно (табл. 6). Один препарат тормозил рост саркомы 45 на 91%, четыре — на 80—89%, три — на 64—73%, два — на 33—39%, остальные влияли на саркому 45 незначительно. Наиболее эффективными оказались препараты № 601 (91%) и 7 (88,9%).

Таблица 6

**Действие некоторых фосфорилированных мочевины и их производных на саркому 45 у крыс**

№ препарата	Доза (мг/кг) и количество введений	Средний вес опухоли животных, г		Торможение роста опухоли, %	Индекс эффективности
		леченых	контрольных		
5	15×10	5,6±1,1	39,0±3,1	85,6	7,0
6	11×10	5,7±1,2	39,0±3,1	85,4	7,0
7	15×10	4,3±0,5	39,0±3,1	88,9	9,0
8	18×10	23,6±3,6	39,0±3,1	39,0	1,6
9	30×10	36,9±5,0	39,0±3,1	5,0	1,0
13	20×9	8,5±1,5	29,8±4,1	73,0	3,5
14	80×9	20,0±1,4	29,8±4,1	33,0	1,5
15	60×9	31,6±9,1	29,8±4,1	0	0,9
16	50×9	26,8±4,5	29,8±4,1	10,0	1,1
600	5×8	7,0±1,9	35,0±6,4	80,0	5,6
601	4×8	3,2±0,8	35,0±6,4	91,0	11,0
605	5×8	12,3±4,7	35,0±6,4	64,0	2,8
606	5×8	11,2±1,7	35,0±6,4	68,0	3,1

Вычисление среднего диаметра опухолей в процессе лечения показало, что под влиянием высокоактивных препаратов опухолевые узлы значительно замедляют по сравнению с контролем свой рост; под действием малоактивных соединений опухолевые узлы увеличиваются примерно так же, как и в контроле, у нелеченых животных.

Как видно из рис. 5, на котором представлены кривые изменения роста карциномы Герена у крыс, леченных препаратами № 5, 6, 7, 13, 600, 601, 605 и 606, опухоли существенно уменьшались в размерах не только по сравнению с контролем, но и относительно своей первоначальной величины накануне лечения. Средний диаметр их примерно в 1,3—3,0 раза меньше, чем перед началом введения препаратов.

При сравнении препаратов по действию на оба штамма опухолей (табл. 4) оказалось, что те соединения, которые существенно угнетали рост карциномы Герена, были активными и по отношению к саркоме 45. Наиболее эффективный из них — N-диэтилендиамидофосфонил-N'-4-метил-3-нитрофенилмочевина (№ 7) — заслуживает дальнейшего глубокого изучения.



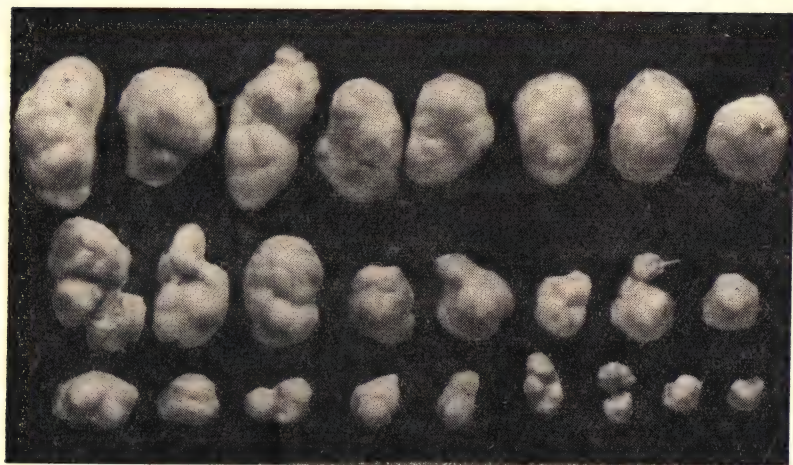


Рис. 3. Опухолевые узлы саркомы 45 у крыс, леченных препаратом № 8 (средний ряд), 5 (нижний ряд) и нелеченых (верхний ряд). Крысы забиты на 34-й день после перевивки опухоли.

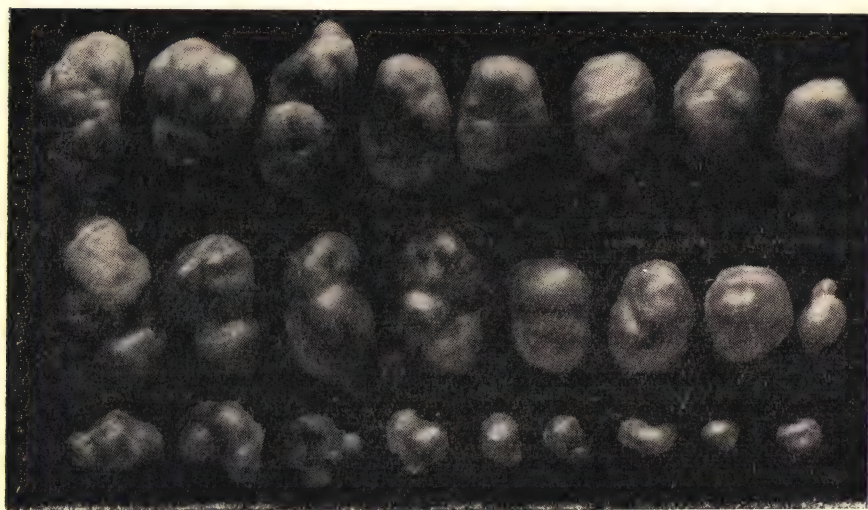


Рис. 4. Опухолевые узлы саркомы 45 у крыс, леченных препаратом № 9 (средний ряд), 6 (нижний ряд) и нелеченых (верхний ряд). Крысы забиты на 34-й день после перевивки опухоли.

Сопоставляя антибластическое действие и химическую структуру препаратов, следует подчеркнуть, что сильное противоопухолевое действие оказывали вещества, содержащие этилениминные группы. Препараты без этилениминных циклов в основном либо малоактивны (процент торможения не превышал 20), либо совсем не активны.

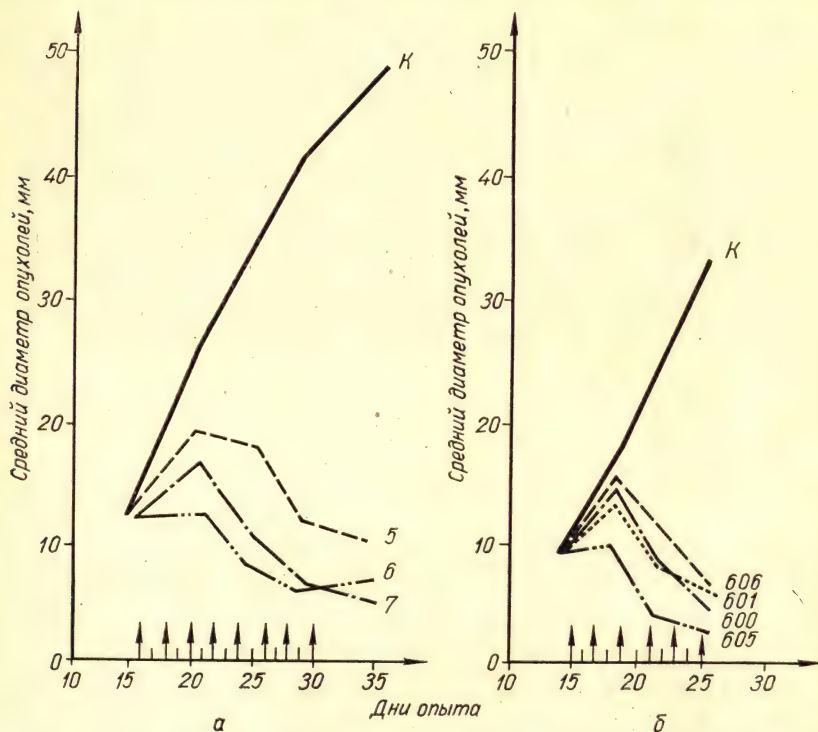


Рис. 5. Изменение роста карциномы Герена при действии некоторых фосфорилированных мочевины и их производных (препараты № 5, 6, 7 (а) и № 600, 601, 605, 606 (б)):

к — контроль, ↑ — день введения препарата.

Исключение составляют диметилфосфоно-N-*n*-иодфенилмочевина (№ 8) и N-диметилфосфоно-*n*-карбэтоксифенилмочевина (№ 14), которые угнетали рост саркомы 45 на 39—33%.

После лечения препаратами, содержащими этилениминные циклы, у животных отмечалось уменьшение размеров и веса селезенки (табл. 7). Вес тела животных к концу лечения в основном изменялся незначительно. Исключение составляли препараты № 600, 605 и 606. За курс лечения указанными веществами животные потеряли 20—35% своего веса. Вес селезенки у них также значительно уменьшился (в 2,7—3,6 раза по сравнению с контролем). В связи



Таблица 7

Изменение веса тела и селезенки у крыс с карциномой Герена под влиянием некоторых фосфорилированных мочевины и их производных

№ препарата	Средний вес крыс, г				Прирост веса крыс, %		Средний вес селезенки, мг		Вес селезенки леченых крыс, % (к контролю)
	в начале опыта		в конце опыта *		лече-ных	конт-роль-ных	лече-ных	конт-роль-ных	
	лече-ных	конт-роль-ных	лече-ных	конт-роль-ных					
5	111	114	118	129	+6	+13	542	1528	35
6	128	144	133	136	+4	-5	671	1200	56
7	124	114	124	129	0	+13	481	1528	31
8	93	102	93	86	0	-15	—	—	—
9	97	102	82	86	-15	-15	—	—	—
13	92	93	102	95	+10	+2	404	616	61
14	118	93	78	95	-12	+2	—	—	—
15	92	93	85	95	-8	+2	—	—	—
16	92	93	93	95	+1	+2	—	—	—
600	116	110	92	130	-20	+18	284	1107	36
601	132	110	127	130	-4	+18	444	1107	40
605	126	110	82	130	-35	+18	259	1107	37
606	130	110	140	130	-25	+18	327	1107	27

\* С вычетом среднего веса опухоли.

с этим терапевтические дозы препаратов 600 и 606 были снижены вдвое, а 605 — в четыре раза.

После проведения повторного курса лечения этими препаратами в уменьшенных дозах состояние животных было удовлетворительным, резкого похудания, вялости, потери аппетита не отмечалось.

### Экспериментальная часть

*N*-Дихлорфосфонил-*N'*-арилмочевины (табл. 1). К раствору 0,02 моля дихлорангидрида изоцианатофосфорной кислоты в 15 мл безводного эфира или бензола при охлаждении ледяной водой постепенно прибавляли раствор 0,02 моля соответствующего амина в 40 мл сухого эфира или бензола и оставляли на 10 ч при температуре 20° С. *N*-Дихлорфосфонил-*N'*-арилмочевины выпадали из раствора в виде кристаллического вещества, которое отсасывали, промывали безводным эфиром и сушили.

*N*-Диэтилendisамидофосфонил-*N'*-арилмочевины (табл. 2). К раствору 0,031 моля этиленмина и 0,031 моля триэтиламина в 100 мл безводного бензола при энергичном перемешивании и охлаждении постепенно присыпали 0,01 моля *N*-дихлорфосфонил-*N'*-арилмочевины с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась в пределах 3—5° С. Затем реакционную смесь 4 ч перемешивали при температуре 20° С и оставляли на 10 ч при 20° С. Выпавший осадок

отсасывали, промывали бензолом и тщательно сушили. Затем хлористоводородную соль триэтиламина отмывали водой, а остаток N-диэтилендиамидофосфонил-N'-арилмочевины сушили и кристаллизовали.

*Диметилфосфоно-N-арилмочевины (табл. 3).* К раствору 0,01 моля диметилового эфира изоцианатофосфорной кислоты в 15 мл сухого эфира прибавляли раствор 0,01 моля амина в 20—30 мл сухого эфира и смесь оставляли стоять 16 ч при температуре 20° С. Выпавший осадок диметилфосфоно-N-арилмочевины отсасывали, промывали эфиром, сушили и кристаллизовали.

### **Выводы**

Получены новые N-диэтилендиамидофосфонил-N'-арилмочевины и диметилфосфоно-N-арилмочевины и изучены их антибластические свойства.

Показано, что наиболее перспективны этиленминные производные фосфорилированных мочевины.

### **Литература**

1. Деркач Г. И., Лосева И. М.— В кн.: Физиологически активные вещества. «Наукова думка», К., 1966.
2. Кирсанов А. В., Левченко Е. С.— ЖОХ, 1956, **26**, 2285.
3. Кропачева А. А., Деркач Г. И., Журавлева Л. П., Сазонов Н. В., Кирсанов А. В.— ЖОХ, 1962, **32**, 1540.
4. Мошковский Ш. Д.— Вестн. АМН СССР, 1959, **6**, 12.
5. Schreck R.— Amer. J. Cancer, 1935, **24**, 807.

### **БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-МОНОАЛКИЛАМИДОВ АЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ МЕТИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

**В. И. Кондратюк, Г. А. Голик, В. А. Шокол**

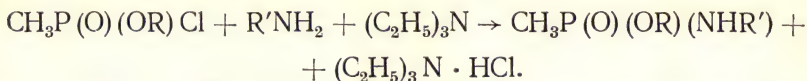
(Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии, Институт органической химии АН УССР)

N,N-Диалкилами́ды алкиловых эфиров алкилфосфоновых кислот впервые получены А. И. Разумовым с сотрудниками [1], биологическая активность некоторых из них была изучена И. Н. Шараповым. Оказалось, что все исследованные соединения обладают определенной биологической активностью.

С целью изыскания новых инсектицидов Г. И. Деркач с сотрудниками в Институте органической химии АН УССР синтезировал новые производные кислот фосфора, среди которых определенный интерес представляют N-моноалкилами́ды алкиловых эфиров метилфос-



фоновой кислоты. Эти вещества получают из хлорангидридов алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты с алкиламинами в растворе абсолютного эфира с выходом 40—80% [2]



Моноалкиламида алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты — бесцветные жидкости, без запаха, перегоняющиеся в вакууме, легкорастворимые в обычных органических растворителях и воде. Некоторые из полученных соединений оказались весьма эффективными инсектицидами (превосходящими рогор) по отношению к амбарному долгоносику и тле. Поэтому интересно было подробнее исследовать некоторые их биологические свойства.

Определялись параметры токсичности (дозы максимально переносимые — МПД, дозы, при которых наблюдается гибель 50% животных —  $\text{LD}_{50}$ , и абсолютно смертельные —  $\text{LD}_{100}$ ) (табл. 1), клиническая картина отравления, а также изучено антихолинэстеразное влияние одного из наиболее активных соединений. Опыты проводили на белых мышах и крысах. Водные растворы препаратов вводили под кожу. Животные находились под наблюдением в течение 15 суток.

Из группы изученных веществ наиболее высокой токсичностью обладает N-бутиламид изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты,  $\text{LD}_{50}$  которого составляет 3 мг/кг для белых мышей и 3,2 мг/кг для крыс. Если условно принять токсичность ( $\text{LD}_{50}$ ) этого соединения за единицу, то по степени относительной токсичности вещества располагаются в определенном порядке. Изучаемые аналоги отличаются друг от друга радикалами у азота или же радикалами, связанными с фосфором через кислород. Благодаря установленным нами параметрам токсичности можно наблюдать определенную зависимость между химической структурой исследуемых веществ и их биологическим действием. Так, замена бутилового радикала, связанного с азотом, на изопропиловый ведет к некоторому понижению токсичности (в 2,2 раза для мышей), в то время как замена бутилового радикала у азота на метильную и, тем более, этильную группы сопровождается дальнейшим снижением токсичности в 6—20 раз. Таким образом, в ряду N-моноалкиламидов изопропиловых эфиров метилфосфоновой кислоты существует определенная зависимость между токсичностью соединения и длиной радикала, связанного с азотом. Увеличение токсичности веществ, зависящее от удлинения углеводородной цепи у азота при наличии изопропилового эфира, начинается с N-этиламида изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты в ряду  $\text{C}_4\text{H}_9 > \text{C}_3\text{H}_7 > \text{C}_2\text{H}_5$ . Из этой закономерности выпадает N-метиламид изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты,  $\text{LD}_{50}$  которого для белых мышей составляет 17,5 мг/кг, т. е. он в три-четыре раза токсичнее аналога с этильной группой у азота.



Физико-химические свойства и параметры токсичности

№ п. п	Вещество	Формула	Т. кип., °С (p, мм рт. ст.)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$
1	N-Бутиламид изо-пропилового эфира метил-фосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{NHC}_4\text{H}_9\text{-изо})\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	138—139 (11)	0,9712	1,4376
2	N-Изопропиламид изопропилового эфира метил-фосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{NHC}_3\text{H}_7\text{-изо})\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	85—87 (0,07)	0,9863	1,4318
3	N-Этиламид изо-пропилового эфира метил-фосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{NHC}_2\text{H}_5)\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	69—71 (0,03)	1,0109	1,4338
4	N-Метиламид изо-пропилового эфира метил-фосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{NHCH}_3)\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	73—75 (0,06)	1,0372	1,4350
6	N-Изопропиламид этилового эфира метилфосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{NHC}_2\text{H}_5\text{-изо})\text{OC}_2\text{H}_5$	66—67 (0,03)	0,9995	1,4347
7	N-Изопропиламид метилового эфира метил-фосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{NHCH}_3\text{-изо})\text{OCH}_3$	81—83 (0,03)	1,0402	1,4373

\* Относительная токсичность препаратов приведена по отношению к N-бутиламиду отношению к N-изопропиламиду изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты.

Т а б л и ц а 1

## N-моноалкиламидов алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты

Токсичность, мг/кг						Относительная токсичность * по ЛД <sub>50</sub>	
Мыши			Крысы				
МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>	МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>	Мыши	Крысы
1	3 (4,1÷2,2)	5	1	3,2 (4,35÷2,35)	5	1 (2,2)	1 (1,1)
3	6,5 (8,4÷5)	10	2	3,6 (5,7÷2,2)	8	0,46 (1)	0,89 (1)
50	60 (6,42÷55,1)	70	3	6,5 (8,2÷5,1)	10	0,05 (0,11)	0,49 (0,55)
10	17,5 (20,6÷14,8)	30	2	56 (73÷43)	10	0,17 (0,37)	0,57 (0,64)
75	130 (166÷101)	185	30	52 (66÷41)	90	0,023 (0,05)	0,061 (0,069)
75	135 (189÷96,4)	200	30	55 (77÷39,3)	100	0,02 (0,048)	0,058 (0,065)

изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты, принятой за единицу, в скобках — по



**Изменение активности холинэстеразы (ХЭ)\* крови и органов крыс при подкожном**

Время наблюдения	Мозг			Печень		
	Активность ХЭ 1 г гомогената		Р	Активность ХЭ 1 г гомогената		Р
	%	γ		%	γ	
Контроль	100	1047 ± 133	0,001	100	144 ± 15	0,001
1 ч	42,5	445 ± 120	0,001	30	44 ± 19	0,002
1 сутки	41	428 ± 128	0,001	44	63 ± 39	0,020
3 суток	37	385 ± 78	0,001	64	92 ± 31	0,002
5 суток	40	421 ± 108	0,001	60	87 ± 19	0,010
7 суток	54	524 ± 170	0,002	90	128 ± 36	0,001
14 суток	52	547 ± 175	0,001	94	135 ± 30	0,001

\* В каждой группе проведены определения у пяти крыс.

Среди соединений, отличающихся только эфирной группой, наиболее токсичен N-изопропиламид изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты. Укорочение алкильной цепи эфирной группы сопровождается снижением токсичности. Так, этиловый эфир в 20 раз менее токсичен для мышей и в 13 раз — для крыс, а метиловый — в 21 и 17 раз соответственно, чем изопропиловый эфир, т. е. зависимость токсичности от длины углеводородной цепи в эфирной части молекулы изменяется в ряду  $\text{изо-ОС}_3\text{Н}_7 > \text{ОС}_2\text{Н}_5 > \text{ОСН}_3$ .

Клиническая картина отравления при введении N-алкиламидов алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты характерна для фосфорорганических веществ вообще и протекает сходно у мышей и крыс. В картине острого отравления можно выделить три фазы: досудорожную — от момента поступления яда в организм до появления первых судорог; фазу клонико-тонических судорог, ее исход чаще летален; фазу восстановления. В первой фазе отмечается двигательное беспокойство, повышенная реакция на раздражители, дыхание учащается, появляется подергивание мышц, а также тремор, носящий генерализованный характер или захватывающий отдельные группы мышц головы, шеи, конечностей и туловища. Затем двигательное беспокойство сменяется заметным угнетением, усиливается одышка, слюнотечение. Через 5—15 мин у крыс появляются судороги клонико-тонического характера с преобладанием тонического компонента напряжения. Общехарактерно для всех веществ наличие экзофтальма, сопровождающегося выделением из глаз «кровавых» слез. Во время судорог животных «подбрасывало» на 5—10 см. Вещества, введенные в дозах ЛД<sub>100</sub> и ЛД<sub>50</sub>, вызывают гибель животных через 5—45 мин. Сокращения сердца обычно регистрируются в течение 1—3 мин после остановки дыхания. Животные, перенесшие интоксикацию, в течение первых одного-двух дней угнетены, малоподвижны, неопрятны, теряют в весе. Отмечает-

Таблица 2

Введении N-изопропиламида изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты (ЛД<sub>50</sub>)

Почки			Сыворотка			Эритроциты		
Активность ХЭ 1 г гомогената		Р	Активность ХЭ 1 г гомогената		Р	Активность ХЭ 1 г гомогената		Р
%	γ		%	γ		%	γ	
100	62 ± 6	0,001	100	79 ± 8	0,001	100	85 ± 9	0,001
66	41 ± 27	0,020	61	48 ± 17	0,010	54	46 ± 14	0,010
42	26 ± 7	0,001	56	44 ± 14	0,010	50	43 ± 28	0,001
77	48 ± 15	0,001	66	52 ± 15	0,010	74	63 ± 9	0,050
102	63 ± 30	0,010	124	98 ± 20	0,002	107	91 ± 15	0,010
121	75 ± 26	0,002	115	91 ± 25	0,001	103	88 ± 22	0,002
137	85 ± 23	0,001	119	94 ± 32	0,001	108	92 ± 58	0,001

с диарея, выделения из носа и глаз. При введении веществ в максимально переносимых дозах у крыс и мышей наблюдается потеря веса, который восстанавливается на пятые—седьмые сутки.

Наряду с первичной токсикологической оценкой соединений этой группы мы изучали влияние на активность холинэстеразы высокотоксичного, хорошо растворимого и стойкого в водных растворах N-изопропиламида изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты. Определяли изменение активности холинэстеразы сыворотки крови, эритроцитов, стволовой части головного мозга, печени и почек крыс через 1 ч, 1, 3, 5, 7 и 14 суток после подкожного введения вещества (ЛД<sub>50</sub>). Опыты проводили на крысах-самцах весом 180—200 г. Кровь и органы для исследования брали после декапитации животного. Активность холинэстеразы определяли по методу Хестрина в модификации Киевского научно-исследовательского института гигиены труда и профзаболеваний [3] (табл. 2).

Как видно из таблицы, N-изопропиламид изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты обладает способностью блокировать холинэстеразу органов и тканей. Как истинная холинэстераза органов и эритроцитов крови (ИХЭ), так и ложная холинэстераза сыворотки (ЛХЭ) весьма чувствительны к этому соединению. Через час после введения N-изопропиламида изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты в организм наиболее угнетена холинэстераза печени (на 70%). По степени угнетения активности фермента органы и ткани распределяются в ряду ИХЭ печени > ИХЭ мозга > ИХЭ эритроцитов > ЛХЭ сыворотки > ИХЭ почек. Процесс угнетения активности холинэстеразы длительный и достигает максимума через сутки после отравления. При этом активность холинэстеразы головного мозга угнетена наиболее значительно (на 59%). Гибель животных на вторые сутки после введения вещества при такой степени угнетения наблюдается редко. Несмотря на то, что холинэстераза



мозга наиболее активна, ее восстановление после отравления идет медленно, лишь на седьмые сутки после введения вещества наблюдается тенденция к нормализации. Этим подтверждается значительная роль центральной нервной системы (ЦНС) в патогенезе интоксикации фосфорорганическими соединениями (ФОС). Активность угнетенной холинэстеразы печени, почек, сыворотки и эритроцитов начинает восстанавливаться раньше — на третьи сутки после интоксикации. Характер восстановления свидетельствует о том, что в организме активно происходят процессы детоксикации и распада вещества. Повышение активности холинэстеразы сыворотки и почек на 5—14-е сутки по сравнению с контрольными можно объяснить, по-видимому, не только количественными изменениями фермента, но и качественными, связанными с его реингибированием.

## Выводы

N-Моноалкиламида алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты обладают высокой биологической активностью. Их токсичность повышается с увеличением радикалов от метилового до бутилового, связанных как с атомом азота (исключение — метил), так и с атомом кислорода.

Картина острого отравления этой группой веществ характеризуется признаками возбуждения M- и H-холинэргических структур и свойственна другим представителям ФОС.

Холинэстеразы органов и эритроцитов, а также сыворотки в одинаковой степени чувствительны к N-изопропиламиду изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты. Найдено, что даже весьма значительное угнетение активности холинэстеразы органов и тканей (60—70%) совместимо с жизнью. N-Изопропиламид изопропилового эфира метилфосфоновой кислоты вызывает обратимое угнетение активности холинэстеразы.

## Литература

1. Разумов А. И., Маркович Е. А., Мухачева О. А. Химия и применение фосфорорганических соединений. Изд-во АН СССР, М., 1957, стр. 194.
2. Шокол В. А., Голик Г. А., Либман Б. Я., Деркач Г. И.—ЖОХ, 1966, 36, 1636.
3. Методическое письмо о профилактике отравления хлорофосом в сельском хозяйстве. Киевский НИИ гигиены труда и профзаболеваний. Изд. ОКМП МСС ЦСУ УССР, К., 1963.

# ИНСЕКТИЦИДНОЕ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИЭФИРОВ N-АЛКИЛУРЕТАНФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

В. В. Стопкань, В. И. Кондратюк,  
В. А. Шокол, Г. И. Деркач

[Институт органической химии АН УССР,  
Киевский научно-исследовательский инсти-  
тут фармакологии и токсикологии]

В работах [1—7] освещено инсектицид-  
ное действие диэфиров уретанфосфорной кислоты и определена ток-  
сичность некоторых из них для теплокровных животных. В 1965 г.  
в лаборатории элементоорганических изоцианатов Института орга-  
нической химии АН УССР синтезированы диалкиловые эфиры  
N-алкилуретанфосфорных кислот  $ROCON(R')P(O)(OR'')$  [8], ис-  
следование которых представляет значительный интерес.

Таблица 1

Инсектицидная активность диалкиловых эфиров N-алкилуретанфосфорной  
кислоты  $ROCON(CH_3)P(O)(OR')_2$   
(лабораторные опыты)

R	R'	Контактное действие на <i>Calandra oryzae</i>		Внутрирастительное дейст- вие на <i>Bothynoderes puncti ventris</i>	
		Расход ве- щества, мг на 1 см <sup>2</sup> фильтра	Гибель жу- ков * через 70—72 ч, %	Расход ве- щества, кг на 1 ц семян	Гибель жу- ков * через 70—72 ч, %
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0,11	17,0	2,50	4,2
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,11	17,3	2,50	0
CH <sub>3</sub>	изо-CH <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,11	28,0	2,50	0
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	0,11	10,0	2,50	5,0
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,11	12,7	2,50	0
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,11	65,6	2,50	0
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	0,11	32,9	2,50	60,1
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,11	38,0	2,50	0
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,11	64,9	2,50	0
Хлорофос чистый (эталон)		0,005	55,0	—	—
Авенин чистый (эталон)		0,33	0	2,50	50,0
Авенин технический (эта- лон)		0,33	0	2,50	50,0
Контроль (без обработки ядами)		—	0	—	0

\* Мертвые плюс 50% парализованных жуков.

Контактная активность веществ проверена на жуках *Calan-  
dra oryzae* L. Испытывали ацетоновые растворы веществ, нанесен-  
ные на фильтровальную бумагу. Гибель жуков учитывали на вторые  
сутки после обработки бумаги. Повторность трехкратная, количест-  
во особей в опыте 75—80.



Внутрирастительное действие соединений изучали способом предпосевной обработки семян сахарной свеклы. Биологическим объектом исследования служили жуки *Bothynoderes punctiventris* Ge m., которых подсаживали на трехдневные всходы свеклы. Состояние жуков учитывали на третьи сутки после подсадки. За эталон сравнения контактной активности принимали чистый хлорофос, внутрирастительной — чистый и технический авенин. Результаты обоих опытов приведены в табл. 1.

Диалкиловые эфиры N-алкилуретанфосфорной кислоты (табл. 1) проявляют слабую контактную инсектицидность на жуков *C.oryzae* L. Большинство соединений этого класса не проявляют активности или же слабоактивны при системном действии на жуков *B. punctiventris*. Только для диметилового эфира N-метилизопропилуретанфосфорной кислоты характерны высокие внутрирастительные свойства, не уступающие авенину, что послужило поводом для изучения действия его в полевых условиях.

Таблица 2

Внутрирастительная активность диметилового эфира N-метилизопропилуретанфосфорной кислоты на *Bothynoderes punctiventris* (мелкоделяночные полевые работы)

Препарат	Расход вещества, кг на 1 ц семян	Первая подсадка жуков (10-е сутки)			Вторая подсадка жуков (25-е сутки)		
		Гибель * (в %) через					
		20— 24 ч	70— 72 ч	120— 122 ч	23— 24 ч	70— 72 ч	120— 122 ч
изо- $C_3H_7OCON(CH_3)P(O)(OCH_3)_2$	2,50	70,0	100,0	—	32,5	68,7	85,0
	1,50	45,0	97,4	100,0	27,0	57,7	69,9
	0,75	23,0	55,5	62,2	—	—	—
	0,25	6,6	20,0	25,7	—	—	—
Авенин (эталон)	2,50	40,0	77,1	100,0	11,1	22,2	37,5
	1,50	15,8	65,8	76,8	5,2	25,0	31,6
	0,25	7,7	13,5	21,1	2,8	22,2	25,0
Контроль (без обработки ядами)	—	0	0	0	0	2,6	5,1

\* Мертвые плюс 50% парализованных жуков.

Опыты были заложены в 1965—1966 гг. на землях учхоза Золотоношского ветеринарного техникума (табл. 2). Способ применения препарата — предпосевная обработка семян. Семена сахарной свеклы обрабатывали водными растворами препарата из расчета 2,5; 1,5; 0,75 и 0,25 кг на 1 ц семян. Площадь участка 4,0 м<sup>2</sup>, повторность двукратная. На участке устанавливали два-три стеклянных изолятора для подсадки в каждый из них 20—25 жуков долгоносика. Подсадку проводили в два срока — на 10-е и 25-е сутки после появления всходов свеклы.

В полевых условиях (табл. 2) диметилловый эфир N-метилизопропилуретанфосфорной кислоты сохраняет высокую внутрирастительную инсектицидность на жуков свекловичного долгоносика. Так,

при норме расхода препарата 1,5 кг на 1 ц семян гибель жуков на третьи сутки после подсадки (десятидневные всходы свеклы) составляет 97,4, а для авенина — 65,8%, при норме расхода 2,5 кг/ц — соответственно 100 и 77,1%. Кроме того, продолжительность токсического действия растений свеклы, обработанных диметилловым эфиром N-метилизопропилуретанфосфорной кислоты, сохраняется значительно дольше, чем обработанных авенином. Даже по истечении 20—25 дней с момента появления всходов свеклы гибель жуков достаточно высокая — 70—80%.

Летом 1965 г. проведено изучение активности препарата в борьбе с жуками *Tanymecus palliatus* F. Предварительные данные показали, что в вариантах опыта, где принят расход вещества 2,5 кг на 1 ц семян, гибель жуков на третьи сутки достигает 60—65, для авенина 30—35%.

Таблица 3

**Токсичность диметилловых эфиров N-алкилуретанфосфорной кислоты  
(в мг/кг веса)**

Формула	Мыши			Крысы		
	МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>	МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>
$\text{CH}_3\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$	2250	3200 (4164÷2520)	5000	2000	2800 (3472÷2258)	4000
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$	1500	2100 (2457÷1795)	3000	1000	1600 (2000÷1280)	2500
<i>изо</i> - $\text{C}_3\text{H}_7\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$	1000	1250 (1362÷1148)	1750	500	950 (1178÷764)	1500

Определение токсичности диметилловых эфиров N-алкилуретанфосфорных кислот проводили на белых мышах и крысах. Для них изучена также антихолинэстеразная активность *in vivo* и *in vitro*. Испытуемые вещества вводили лабораторным животным подкожно в виде водно-спиртовых растворов. Были определены максимально переносимые дозы (МПД), дозы, при которых наблюдалась гибель 50% животных (ЛД<sub>50</sub>), и абсолютно смертельные дозы (ЛД<sub>100</sub>).

Диметилловые эфиры N-алкилуретанфосфорной кислоты (табл. 3) так же, как авенин и К-20-35 [5, 6], характеризуются весьма низкой токсичностью. ЛД<sub>50</sub> наиболее токсичного из них — диметилового эфира N-метилизопропилуретанфосфорной кислоты — составляет для крыс 950 и мышей 1250 мг на 1 кг живого веса. Для испытуемых соединений установлена четкая закономерность увеличения токсичности с удлинением алкильной цепи при уретане.

Токсические явления при отравлении животных выражались в глубоком угнетении, вялости, фибриллярных сокращениях отдельных мышечных групп. Такое состояние может продолжаться в течение одних-двух суток. Данные настоящей работы свидетель-



ствуют о том, что клиническая картина отравления не типична для большинства фосфорорганических инсектицидов.

Диметиловый эфир N-метилизопропилуретанфосфорной кислоты незначительно угнетает активность холинэстеразы сыворотки и эритроцитов крови в опытах *in vivo* (10—20%, дозы ЛД<sub>50</sub>) и холинэстеразы сыворотки — в опытах *in vitro* ( $I_{50} = 3 \cdot 10^{-3}$  М).

## Выводы

Установлена высокая внутрирастительная инсектицидная активность диметилового эфира N-метилизопропилуретанфосфорной кислоты на жуков *Bothynoderes punctiventris*. Продолжительность токсического действия всходов свеклы на жуков сохраняется более 25 дней. Следовательно, диметиловый эфир N-метилизопропилуретанфосфорной кислоты может найти применение как инсектицид внутрирастительного действия.

## Литература

1. Кирсанов А. В. Химия и применение фосфорорганических соединений. Изд-во АН СССР, М., 1957.
2. Кирсанов А. В. и Лобов В. П. — Вестн. АН СССР, 1962, 11.
3. Цибульська М. П. — ДАН УРСР, 1956, 602.
4. Єфімов Г. О. — ДАН УРСР, 1960, 1095.
5. Каган Ю. С. — В кн.: Гигиена труда и профессиональных заболеваний, 5. Медгиз, М., 1963, 38.
6. Єфімов Г. О., Каган Ю. С. — ДАН УРСР, 1964, 275.
7. Стопкань В. В., Деркач Г. И., Слюсаренко Е. И. — В кн.: Физиологически активные вещества. «Наукова думка», К., 1962, 92.
8. Шокол В. А., Михайлюченко Н. К., Деркач Г. И. — ЖОХ, 1966, 36, 1442.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 2-ЭТИЛГЕКСИЛОВЫХ ЭФИРОВ МОНОФТОРАНГИДРИДОВ АЛКИЛФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ

**В. Г. Дужак, Т. К. Рябуха, Н. Г. Фе-  
щенко**

(Киевский институт фармакологии и токсикологии,  
Институт органической химии  
АН УССР)

Ингибиторы холинэстеразы находят широкое применение в практике здравоохранения в качестве противоглаукоматозных средств, а также при нарушениях функции нервной системы. Однако используемые в клинике нервных болезней и при лечении офтальмологических больных фосфорорганические соединения (ФОС) обладают значительной токсичностью и рядом по-

бочных эффектов [3—4, 7—10, 12—13]. В связи с этим поиски новых блокаторов холинэстеразы среди фосфорорганических соединений продолжаются.

Мы исследовали 2-этилгексильные эфиры монофторангидридов алкилфосфоновых кислот, которые получали из дифторангидридов высших алкилфосфоновых кислот и 2-этилгексильного спирта в присутствии триэтиламина (табл. 1).

Все вещества представляют собой маслообразные бесцветные жидкости, нерастворимые в воде, медленно гидролизующиеся на воздухе, легко растворимые в обычных органических растворителях и маслах.

Изучали токсичность препаратов в остром опыте на белых мышах, влияние исследуемых веществ на активность истинной (эритроциты) и ложной (сыворотка) холинэстеразы крови белых крыс, а также миотическое действие этих соединений на кроликах (табл. 2).

Как видно из табл. 2, испытуемые вещества имеют сравнительно небольшую токсичность. Наиболее токсичным оказался препарат ФОС-2 ( $38,5 \pm 8,2$  мг/кг), наименее токсичными — препараты ФОС-1 и ФОС-3; ЛД<sub>50</sub> их составляет соответственно  $97,36 \pm 10,3$  и  $108,9 \pm 21,4$  мг/кг. Хотя при таком небольшом количестве препаратов трудно вывести какую-либо закономерность, все же отчетливо видна разница в токсичности исследуемых соединений в зависимости от количества углеродных атомов (четное и нечетное число) в алкильных радикалах, непосредственно связанных с атомом фосфора.

Отсюда, соединения ФОС-2 и ФОС-4 значительно токсичнее, чем соединения ФОС-1 и ФОС-3. Картина острого отравления ФОС у мышей

Таблица 1

Моноэфиры монофторангидридов алкилфосфоновых кислот  $\text{Alk P(O)[OSn}_2\text{CH(C}_3\text{H}_5\text{)C}_4\text{H}_9\text{]F}$

Шифр препарата	Alk	Выход, %	Т. кип., °C (р. мм рт. ст.)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD		Найдено P, %	Формула	Вычислено P, %
						Найдено	Вычислено			
ФОС-1	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	72	163—165 (14)	0,9545	1,4318	76,1	76,0	10,82	C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> FO <sub>2</sub> P	11,07
ФОС-2	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	66	190—192 (14)	0,9388	1,4355	85,6	85,2	10,42	C <sub>15</sub> H <sub>32</sub> FO <sub>2</sub> P	10,54
ФОС-3	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	64	142—143 (2)	0,9470	1,4330	80,7	80,6	10,01	C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> FO <sub>2</sub> P	10,06
ФОС-4	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	66	192—194 (8)	0,9339	1,4350	90,0	89,8	9,76	C <sub>17</sub> H <sub>36</sub> FO <sub>2</sub> P	9,63



характеризовалась общим возбуждением животных, которое сопровождалось клоническими судорогами. Смерть наступала в первые сутки от остановки дыхания.

Исследования влияния ФОС на истинную и ложную холинэстеразы показали, что все изучаемые вещества в большей или меньшей степени обладают антихолинэстеразной активностью. Наибольшую холинэстеразную активность имеют препараты ФОС-3 и ФОС-4, а наименьшую — ФОС-1. Следует отметить, что через 3 ч наблюдали

Таблица 2  
Токсичность ФОС для белых мышей при  
внутрибрюшинном введении

Шифр препарата	ЛД <sub>50</sub>	
	мг/кг ± стандартная ошибка	ммоль/кг (доверительные границы)
ФОС-1	97,36 ± 10,3	0,34 (0,26 ÷ 0,42)
ФОС-2	38,5 ± 8,2	0,13 (0,07 ÷ 0,19)
ФОС-3	108,9 ± 21,4	0,34 (0,20 ÷ 0,48)
ФОС-4	62,5 ± 7,9	0,18 (0,13 ÷ 0,23)

лишь частичное действие введенных ФОС и только спустя 24 ч — максимальный эффект. При этом в течение первых суток угнетение активности холинэстеразы при действии ФОС-3 и ФОС-4 составляло для сыворотки 95 и 98%, эритроцитов — 98 и 31% соответственно.

При действии препаратов ФОС-3 и ФОС-4 в течение вторых суток проявлялась тенденция к вос-

становлению активности ложной холинэстеразы (сыворотка), но активность истинной холинэстеразы (эритроциты) или оставалась угнетенной (ФОС-3), или продолжала еще больше угнетаться (ФОС-4). Последний факт, очевидно, нельзя объяснить медленным всасыванием препарата ФОС-4, так как активность ложной холинэстеразы (табл. 3) к концу вторых суток несколько восстанавливалась, активность же истинной холинэстеразы при этом еще больше угнеталась. Неполное, но стойкое снижение активности истинной и ложной холинэстеразы наблюдали также и в исследованиях с ФОС-2. У животных максимальная блокада активности холинэстеразы сыворотки (66%) и эритроцитов (38%) имела место уже через 3 ч и держалась на этом уровне в течение двух суток. Эффект блокирования активности холинэстеразы ФОС, который быстро развивался, очевидно, объясняется более быстрым всасыванием исследуемого вещества из брюшной полости.

Фосфорорганические соединения широко используются в клинике как миотические и антиглаукоматозные средства [2, 5, 6]. В связи с этим важное значение имеет исследование влияния испытуемых ФОС на зрачок кроликов.

Опыты показали, что препараты в концентрации 0,01% почти не вызывали изменения величины зрачка. При применении этих же препаратов в 3%-ной концентрации выявлено, что только ФОС-2 обладает выраженным миотическим действием. Сужение зрачка отмечалось уже через 30 мин, максимума оно достигало через 1 ч,

Таблица 3

Влияние исследуемых фосфорорганических соединений на активность холинэстеразы (ХЭ) сыворотки и эритроцитов крови белых крыс при норме ХЭ сыворотки  $5000 \pm 223$ ; ХЭ эритроцитов  $4460 \pm 209$  (в  $\gamma$  разрушенного ацетилхолина на 1 мл сыворотки или эритроцитов крови)

Показатели	ФОС-1		ФОС-2		ФОС-3		ФОС-4	
	Сыворотка	Эритроциты	Сыворотка	Эритроциты	Сыворотка	Эритроциты	Сыворотка	Эритроциты

Через 3 ч

Количество опы- тов	6	6	5	5	6	6	5	5
Среднее $\pm m$	$3460 \pm 141$	$4250 \pm 396$	$1680 \pm 321$	$2910 \pm 184$	$1800 \pm 292$	$2990 \pm 412$	$3480 \pm 424$	$4760 \pm 750$
% угнетения к норме	31	5	66	38	64	33	30	0

Через 24 ч

Количество опы- тов	6	6	5	5	5	5	5	5
Среднее $\pm m$	$2780 \pm 196$	$2620 \pm 192$	$2010 \pm 258$	$2910 \pm 197$	$270 \pm 34$	$72 \pm 25$	$156 \pm 28$	$3050 \pm 338$
% угнетения к норме	44	41	60	38	95	98	97	31

Через 48 ч

Количество опы- тов	6	6	5	5	5	5	6	6
Среднее $\pm m$	$3350 \pm 289$	$3450 \pm 209$	$1860 \pm 449$	$3030 \pm 210$	$486 \pm 96$	$84 \pm 30$	$1378 \pm 491$	$1770 \pm 235$
% угнетения к норме	33	22	63	32	90	98	73	61



а спустя 3 ч с момента инстилляции препарата зрачок начинал расширяться и к 24 ч возвращался к исходной величине. Со стороны конъюнктивы никаких изменений не отмечено.

## Методика исследования

Токсичность препаратов определяли в острых опытах на белых мышах при внутрибрюшинном введении масляных растворов препаратов. Наблюдения проводили в течение пяти суток. Активность холинэстеразы крови белых крыс изучали по методу Хестрина [11] и выражали в  $\gamma$  разрушенного ацетилхолина на 1 мл сыворотки или эритроцитов. Кровь получали при декапитации крыс. Результаты исследования обработаны статистически по методу Миллера и Тейнера, описанному в работе [11].

Миотическое действие исследованных препаратов (масляные растворы) изучали на интактных кроликах. Для сравнения использовали 0,01%-ный раствор армина. Величину зрачка измеряли в миллиметрах с помощью специальной шкалы. Измерение проводили в норме, а затем после инстилляции препарата через 30 мин, 1, 3, 6 и 24 ч. О миотическом действии судили по величине зрачка до и после введения ФОС в сравнении с эффектом, вызванным армином.

## Выводы

Изучена токсичность, антихолинэстеразное и миотическое действие 2-этилгексильных эфиров монофторангидридов алкилфосфоновых кислот. Перечисленные препараты имеют сравнительно небольшую токсичность,  $LD_{50}$  их составляет от  $38,5 \pm 8,2$  до  $108,9 \pm 21,4$  мг/кг.

2-Этилгексильные эфиры монофторангидридов алкилфосфоновых кислот обладают длительным антихолинэстеразным действием.

2-Этилгексильный эфир монофторангидрида гептилфосфоновой кислоты вызывает слабый миотический эффект.

## Литература

1. Б е л е н ь к и й М. А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Госмедиздат, Л., 1963.
2. У с т и м е н к о Л. Л. — Вестн. офтальмологии, 1956, 69, 2, 11.
3. М о р ж у х и н В. В. Химия и применение фосфорорганических соединений. Изд-во АН СССР, М., 1962, 476.
4. Г о р д о н М. А., М о г и л ь н и ц к и й С. Г. — Вест. офтальмологии, 1958, 71, 2, 54.
5. Х л у с е р Р. Р. — Вестн. офтальмологии, 1958, 34, 4, 30.
6. Ш а р а п о в И. М. — Вестн. офтальмологии, 1952, 1, 21.
7. Э й д и н о в а М. Т., Э д е л ь ш т е й н Э. А. — Фарм. и токсик., 1951, 14, 3, 36.

8. Розовская С. Б.— Офтальмологический ж., 1966, 3, 179.
9. Drance S. M.— Invest. Ophthalm., 1966, 5, 2, 130.
10. Forles M.— Invest. Ophthalm., 1966, 5, 2, 139.
11. Hestrin S.— J. Biol. Chem., 1949, 180, 1, 249.
12. Hiscox P. E. A. Mc. Culloch C.— Amer. J. Ophthalm., 1965, 60, 3, 425.
13. Lowe R. F.— Amer. J. Ophthalm., 1965, 60, 3, 415.

## СИНТЕЗ И ИНСЕКТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛ- И ХЛОР-МЕТИЛФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ

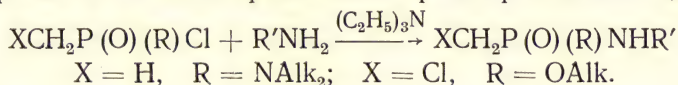
**В. А. Шокол, В. В. Стопкань,  
Г. А. Голик, Т. И. Черепенко, Г. В. Протопопова, Г. И. Деркач**

(Институт органической химии АН УССР)

N-Моноарилами́ды ариловых эфиров и диалкилами́дов метилфосфоновой кислоты и диалкилами́ды ариловых эфиров метил- и хлорметилфосфоновых кислот проявляют высокую физиологическую активность [1].

Представляло интерес синтезировать N-моноалкил-N'-диалкилдиами́ды метилфосфоновой и N-моноалкилами́ды алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот и их производные и изучить их инсектицидные свойства.

При взаимодействии хлорангидридов диалкилами́дов метилфосфоновой и хлорангидридов алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот с первичными алкиламинами в присутствии триэтиламина (ср. [2]) получали N-моноалкил-N'-диалкилдиами́ды метилфосфоновой и N-моноалкилами́ды алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот (табл. 1) — бесцветные подвижные жидкости, легко растворимые в обычных органических растворителях и воде,



N-Моноалкил-N'-диалкилдиами́ды метилфосфоновой и N-моноалкилами́ды алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот легко реагируют с третичным бутилгипохлоритом в безводном хлороформе с образованием N-хлор-N-моноалкил-N'-диалкилдиами́дов метилфосфоновой и N-хлор-N-моноалкилами́дов алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот, представляющих светло-желтые, легко-разлагающиеся жидкости с едким запахом, легко-растворимые в обычных органических растворителях



N-Хлор-N-моноалкил-N'-диалкилдиами́ды метилфосфоновой кислоты менее устойчивы, чем N-хлор-N-моноалкилами́ды алкиловых



**N-Алкил-N'-диалкилдиамиды и N-моноалкиламида алкило-**

X	R	R'	Выход, %	Т. кип., °C (р. мм рт. ст.)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	56	101—102 (0,03)	1,0603	1,4627
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	69	108—109 (0,03)	1,0301	1,4593
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50	97—98 (0,03)	1,0011	1,4559
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>н</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	68	108—109 (0,03)	0,9879	1,4594
H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	62	115—116 (0,03)	0,9974	1,4596
H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	107—108 (0,2)	0,9796	1,4580
H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	78	106—108 (0,25)	0,9747	1,4572
H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<i>н</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	63	125—127 (0,08)	0,9663	1,4595
Cl	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	57	102—103 (0,03)	1,1890	1,4604
Cl	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	62	89—91* (0,01)	1,1417	1,4562
Cl	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>н</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	51	117—118 (0,03)	1,1244	1,4599
Cl	<i>изо</i> -OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>н</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	47	107—109 (0,02)	1,0884	1,4550

\* Т. пл. 34—36 °C.

эфиров хлорметилфосфоновой кислоты, и еще менее устойчивы, чем N-хлор-N-моноалкиламида алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты [3]. Они легко разлагаются (иногда со взрывом) как при комнатной температуре, так и при 0° C в течение 5—30 мин с полной потерей активного хлора. В аналитически чистом состоянии удалось получить и определить константы только N-хлор-N-изопропил-N'-диметилдиамида метилфосфоновой кислоты. Во всех случаях при разложении N-хлор-N-моноалкил-N'-диэтилдиамидов метилфосфоновой кислоты пока удалось выделить и идентифицировать только хлористоводородную соль диэтиламина.

При взаимодействии N-хлор-N-изопропил-N'-диметилдиамида метилфосфоновой и N-хлор-N-моноалкиламида алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот с триэтилфосфитом в безводном бензоле на холоду получить соответствующие продукты Арбузовской перегруппировки (ср. [3]) не удалось.

Из продуктов реакции во всех случаях удалось выделить только триэтилфосфат (ср. [3]), N-изопропил-N'-диметилдиамид

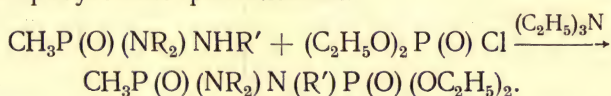
Таблица 1

вых эфиров алкилфосфоновых кислот  $\text{XCH}_2 \text{P}(\text{O})(\text{R}) \text{NHR}'$ 

$\text{MR}_D$		Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
Найдено	Вычислено	N	P	Cl		N	P	Cl
35,35	35,71	20,36	—	—	$\text{C}_4\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OP}$	20,59	—	—
39,87	40,33	18,59	20,44	—	$\text{C}_5\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OP}$	18,64	20,63	—
44,59	44,95	17,42	—	—	$\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OP}$	17,07	—	—
49,35	49,57	17,48	—	—	$\text{C}_7\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OP}$	17,39	—	—
45,05	44,95	17,42	—	—	$\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OP}$	17,07	—	—
49,64	49,57	15,62	17,28	—	$\text{C}_7\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OP}$	15,72	17,39	—
53,74	54,18	—	16,40	—	$\text{C}_8\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OP}$	—	16,12	—
58,42	58,80	13,89	—	—	$\text{C}_9\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OP}$	13,58	—	—
42,79	43,18	7,42	—	19,26	$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{ClNO}_2\text{P}$	7,55	—	19,10
47,45	47,85	7,01	—	—	$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{P}$	7,02	—	—
52,04	52,47	—	—	16,54	$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{P}$	—	—	16,60
56,78	57,09	6,47	—	—	$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{ClNO}_2\text{P}$	6,15	—	—

метилфосфоновой или N-моноалкиламидами алкиловых эфиров хлор-метилфосфоновой кислот соответственно.

Некоторые диалкиламидами N-алкил-N-диалкилфосфоамидо-метилфосфоновой кислоты получили при взаимодействии N-моноалкил-N'-диалкилдиамидов метилфосфоновой кислоты с диэтилхлорфосфатом в присутствии триэтиламина



N-Моноалкил-N'-диметилдиамиды и N-моноалкиламидами алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты реагируют с хлорангидридами алкиловых эфиров и N-диалкиламидами метилфосфоновой кислоты аналогично, с образованием алкиловых эфиров и диалкиламидами N-алкил-N [метил (диметиламида) фосфонил]- или алкиловых эфиров N-алкил-N [метил(метокси)фосфонил]-амидометилфосфоновой кислоты. Полученные продукты — бесцветные подвижные



**Н-фосфорилированные эфирамидами и диамидами**

X	R	Y	Z	Выход, %	Т. кип., °C ( <i>p</i> , мм рт. ст.)	$d_4^{20}$
OCH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>изо</i> -OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	63	109—110 (0,03)	1,0954
<i>изо</i> -OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>изо</i> -OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	55	115—116 (0,07)	1,0588
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	32	137—139 (0,03)	1,1533
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	53	127—129 (0,02)	1,1401
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	47	97—99 (0,03)	1,1093
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	50	110—112 (0,1)	1,1228
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	53	116—118 (0,06)	1,0847
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	52	121—123 (0,05)	1,0543

**Характеристические частоты поглощения (в см<sup>-1</sup>)**

№ п. п	Соединение	NH	C—H (валентные колебания)	CH <sub>3</sub> —N
1	CH <sub>3</sub> P(O)Cl <sub>2</sub>	—	3000, 2919	—
2	CH <sub>3</sub> P(O)[N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]Cl	—	3000, 2950, 2922	2810
3	CH <sub>3</sub> P(O)[N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]NHCH <sub>3</sub>	3200—3220	2993, 2927, 2890	2810
4	[CH <sub>3</sub> P(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub>	—	2988, 2930, 2910	2810
5	CH <sub>3</sub> P(O)N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )P(O)(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	2965, 2932	—
6	ClCH <sub>2</sub> P(O)(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3210—3230	2980, 2940, 2915, 2880	—
7	CCl <sub>3</sub> P(O)Cl <sub>2</sub>	—	—	—

Таблица 2

метилфосфоновой кислоты  $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{X})\text{N}(\text{R})\text{P}(\text{O})\text{YZ}$ 

$n_D^{20}$	$M_{RD}$		Найдено N, %	Формула	Вычислено N, %
	Найдено	Вычислено			
1,4522	70,33	70,44	4,77	$\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{P}_2$	4,91
1,4480	79,23	79,67	4,08	$\text{C}_{12}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{P}_2$	4,47
1,4887	60,32	60,52	17,40	$\text{C}_7\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}_2$	17,42
1,4700	62,70	63,17	10,94		10,93
1,4487	64,18	68,91	(P, 24, 29) (P, 21, 87)	$\text{C}_8\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}_2$ $\text{C}_9\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$	(P, 24, 18) (P, 21, 64)
1,4822	64,83	65,14	16,38	$\text{C}_8\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}_2$	16,46
1,4510	78,02	78,18	8,45	$\text{C}_{11}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$	8,91
1,4512	87,28	87,38	8,36	$\text{C}_{13}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$	8,18

Таблица 3

производных метил- и хлорметилфосфоновых кислот

С—Н (де- формацион- ные колеба- ния)	$\text{CH}_3\text{—P}$	$\text{P=O}$	$\text{P—O—C}_2\text{H}_5$	$\text{P—N}$	$\text{CH}_3$	$\text{C—P}$	$\text{P—Cl}$
1410	1310	1278	—	—	900	769	545, 494
1490, 1470, 1425	1318	1255	—	995	900	790	480, 445
1478, 1432	1314	1210	—	990	915	780	—
1478, 1435	1316	1228	—	999	910	787	—
1470, 1450, 1387	1310	1265, 1200—1230	1038	980	910	795	—
1457, 1413	—	1250	1050	980	—	790, 813	—
—	—	1230	—	—	—	790	550—540, 520



жидкости, легкорастворимые в обычных органических растворителях и воде (табл. 2).

Из табл. 3 видно, что соединения № 1—7 имеют интенсивные полосы поглощения в области  $1200\text{--}1278\text{ см}^{-1}$  ( $\text{P}=\text{O}$ ) [4] и  $769\text{--}795$  ( $813$ )  $\text{см}^{-1}$  (вероятно,  $\text{C}-\text{P}$ ) [9]. Отнесение последней полосы к поглощению  $\text{C}-\text{P}$  подтверждается тем, что эта полоса отсутствует в  $\text{CH}_3\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$  [9] и имеется в  $\text{CCl}_3\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ .

Полосы поглощения в области  $1310\text{--}1318\text{ см}^{-1}$  (табл. 3, соед. № 1—5) обусловлены колебаниями группы  $\text{CH}_3-\text{P}$  [4], а в области  $445\text{--}550\text{ см}^{-1}$  (соед. № 1, 2, 7) — колебаниями  $\text{P}-\text{Cl}$  [4, 5]. У соединений № 2—6 имеется интенсивная полоса поглощения в области  $980\text{--}999\text{ см}^{-1}$ , характерная для поглощения  $\text{P}-\text{N}$  [6, 10]. Полосы поглощения в области  $1038\text{--}1050\text{ см}^{-1}$  (соед. № 5, 7) обусловлены колебаниями группы  $\text{P}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ , в области  $3200\text{--}3230\text{ см}^{-1}$  (соед. № 3, 6) — группы  $\text{NH}$  во вторичных амидах, а в области  $2810\text{ см}^{-1}$  —  $\text{CH}_3-\text{N}$  [4, 5].

Кроме того, соединения № 1—6 имеют полосы в области  $2870\text{--}3000\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания  $\text{CH}$ ) и  $1387\text{--}1490\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания  $\text{CH}$ ) [4, 5]. Полосы поглощения в области  $900\text{--}915\text{ см}^{-1}$  (соед. № 1—5) относятся, очевидно, к маятниковым колебаниям группы  $\text{CH}_3$  [11].

Соединения, описанные в этой работе и ранее [2, 3], испытаны в лабораторных условиях на инсектоакарицидное и фунгицидное действие (табл. 4, 5).

Таблица 4

Инсектоакарицидная активность амидоэфиров метил- и хлорметилфосфоновой и диамидов метилфосфоновой кислот  $\text{XCH}_2\text{P}(\text{O})\text{YZ}$

X	Y	Z	<i>Calandra oryzae</i>		<i>Tetranychus cinnabarinus</i>		<i>Muzodes persizae</i>	
			Концентрация раствора, %	Гибель, %	Концентрация раствора, %	Гибель, %	Концентрация раствора, %	Гибель, %
H	$\text{OCH}_3$	$\text{NHC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	1,00	0	—	—	—	—
H	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{NHCH}_3$	0,10	0	0,10	69	0,050	100
H	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{NHC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	1,00	0	0,10	22	—	—
H	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{NHCH}_3$	0,10	49	0,10	94	0,005	100
H	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{NHC}_2\text{H}_5$	0,10	3	0,25	100	—	—
H	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{NHC}_4\text{H}_9\text{-н}$	1,00	2	0,25	13	—	—
H	$\text{NHCH}_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,10	4	0,10	6	—	—
H	$\text{NHC}_2\text{H}_5$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,10	4	0,10	13	—	—
H	$\text{NHC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,10	4	0,10	6	—	—
H	$\text{NHCH}_3$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,10	6	0,10	10	—	—
Cl	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{NHC}_2\text{H}_5$	0,10	4	0,10	12	—	—
Cl	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{NHC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	0,10	0	0,10	13	—	—
Cl	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{NHC}_4\text{H}_9\text{-изо}$	0,10	0	0,10	10	—	—
	Рогор (эталон)		—	—	0,05	96	0,0025	90
	Хлорофос (эталон)		0,05	60	—	—	—	—

Контактную инсектицидную активность веществ в 1%-ной концентрации изучали на жуках *Calandra oryzae* L. Гибель жуков при тарзальном нанесении (контакт через лапки) учитывали на вторые сутки.

Системную акарицидность (при концентрации препаратов 0,1%) изучали на растениях фасоли, зараженных клещом *Tetranychus cinnabarinus* B o i d s. в условиях теплицы. На растениях фасоли проверили также системную активность веществ на бескрылых самках тли *Myzodes persicae* S ü l z.

Таблица 5

Инсектоакарицидная и фунгицидная активность N-фосфорилированных эфироамидов и диамидов метилфосфоновой кислоты  $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{X})\text{N}(\text{R})\text{P}(\text{O})\text{YZ}$

№ п.п.	X	R	Y	Z	Гибель, %		Подавление роста мицелия, %		
					<i>Calandra oryzae</i>	<i>Tetranychus cinnabarinus</i>	<i>Alternaria</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Fusarium</i>
1	$\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	0	18	—	—	—
2	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	0	—	—	—	—
3	$\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	0	—	12	44	4
4	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{CH}_3$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	0	24	—	—	—
5	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	0	35	0	0	10
6	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	16	17	—	—	—
7	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	7	20	38	8	16
8	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	4	24	—	—	—
9	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	80	90	29	26	34
10	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	4	25	5	0	4
11	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-н}$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	5	9	0	6	4
12	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-н}$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	4	36	13	3	14
13	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-н}$	$\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	67	16	0	0	7
14	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-н}$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	91	69	1	0	12
15	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-н}$	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	98	56	10	11	19
16	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-н}$	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо}$	$\text{CH}_3$	0	11	0	17	9
17	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-н}$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	1	10	—	—	—
18	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	0	13	—	—	—
19	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	1	8	—	—	—
20		Хлорофос (эталон)			65	—	—	—	—
21		Рогор (эталон)			—	98	—	—	—
22		Фигон (эталон)			—	—	77	100	75

Изучение фунгитоксического действия веществ (концентрация 0,1%) проводили в чашках Петри на десятидневных культурах фитопатогенных грибов по общепринятой методике. Тест-объектами были *Alternaria radicina* M. D. et E, *Aspergillus niger* Tiegh и *Fusarium oxysporum* Schecht. Повторность опытов при всех испытаниях двух-трехкратная. За эталоны сравнений активности приняты чистый хлорофос, 50%-ный концентрат рогора (БИ-58) и 50%-ный смачивающийся порошок фигона (отечественный). Эталонны брали в концентрации 0,05%.



Эфирами метилфосфоновой кислоты (табл. 4) обладают высокой системной активностью на *M. persicae* и *T. cinnabarinus* и почти не проявляют контактного действия на жуков *C. oryzae*. Низкая контактная инсектицидность большинства соединений этого класса обусловлена, по-видимому, слабым проникновением их сквозь кутикулу и липиды клеточных мембран долгоносика. При замене в метильном радикале эфирами метилфосфоновой кислоты одного атома водорода на хлор инсектицидность и фунгитоксичность веществ не усиливаются.

Слабую активность проявляют также соединения типа  $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{NAlk}_2)\text{NHAalk}$  (табл. 4).

Исследования влияния эфирами метилфосфоновой кислоты на теплокровных животных свидетельствуют о высокой их токсичности [7].

Для отдельных эфиров N-алкил-N-диалкилфосфонометилфосфоновой кислоты (табл. 5, соед. № 9, 14, 15) обнаружены достаточно высокие инсектоакарицидные свойства, приближающиеся к действию эталонных препаратов. Изученные соединения этого класса проявляют слабую фунгистатичность.

## Экспериментальная часть

N-Алкил-N'-диалкилдиамиды метилфосфоновой и N-моноалкиламида алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислоты (табл. 1). К 0,2 моля хлорангидрида N-диалкиламида метилфосфоновой кислоты или хлорангидрида алкилового эфира хлорметилфосфоновой кислоты в 100 мл абсолютного эфира при 0—5° С и энергичном перемешивании прибавляли 0,2 моля первичного амина и 0,2 моля триэтиламина и оставляли на ночь. Солянокислый триэтиламин отделяли, промывали абсолютным эфиром. Эфир отгоняли в вакууме, продукт перегоняли.

N-Хлор-N-бутиламид этилового эфира хлорметилфосфоновой кислоты. К 0,05 моля N-бутиламида этилового эфира хлорметилфосфоновой кислоты в 30 мл безводного хлороформа при 5—10° С медленно прибавляли 0,05 моля *трет*-бутилгипохлорита в 30 мл безводного хлороформа и через 20 мин раствор упаривали в вакууме при 10—15, а затем — 0,03—0,05 мм рт. ст. и 10° С. N-Хлор-N-бутиламид этилового эфира хлорметилфосфоновой кислоты — светло-желтая подвижная жидкость, разлагающаяся при стоянии. Выход 100%,  $d_4^{20} = 1,1930$ ,  $n_D^{20} = 1,4641$ ,  $MR_D = 57,41$ , вычислено 57,09. Найдено % : активного Cl 14, 54,  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}$ , вычислено % : активного Cl 14, 29.

N-Хлор-N-бутиламид изопропилового эфира хлорметилфосфоновой кислоты. Получали аналогично. Выход 100%,  $d_4^{20} = 1,1534$ ,  $n_D^{20} = 1,4608$ ,  $MR_D = 62,09$ , вычислено 61,71. Найдено % : активного Cl 13, 64,  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}$ , вычислено % : активного Cl 13, 58.

*Н-Хлор-N-изопропил-N-диметилдиамид метилфосфоновой кислоты.* Получали аналогично. Выход 99%,  $d_4^{20} = 1,1184$ ,  $n_D^{20} = 1,4685$ ,  $MR_D = 49,44$ , вычислено 49,88. Найдено % : активного Cl 18,10,  $C_8H_{16}ClN_2OP$ , вычислено % : активного Cl 17,84.

Другие *Н-хлор-N-алкил-N'-диалкилдиамиды метилфосфоновой кислоты*, синтезированные аналогично, — нестойкие, поэтому их константы определить не удалось.

*Разложение N-хлор-N-алкил-N'-диэтилдиамидов метилфосфоновой кислоты.* 0,02 моля *Н-хлор-N-алкил-N'-диэтилдиамида метилфосфоновой кислоты* оставляли при комнатной температуре. Через 5—30 мин вещество не содержало активного хлора и представляло густую вязкую массу, из которой при стоянии или обработке небольшим количеством безводного ацетона во всех случаях выделяли солянокислый диэтиламин. Выход 10—15%. Идентификация — пробой смешения. Остающаяся вязкая жидкость при перегонке в вакууме осмолялась.

*Реакция N-хлор-N-изопропил-N'-диметилдиамида метилфосфоновой кислоты с триэтилфосфитом.* К 0,025 моля свежеполученного *Н-хлор-N-изопропил-N'-диметилдиамида метилфосфоновой кислоты* в 50 мл безводного бензола при 5—10° С и перемешивании прибавляли по каплям 0,025 моля триэтилфосфита в 30 мл безводного бензола и оставляли на 24 ч. Бензол отгоняли в вакууме, остаток фракционировали.

Первая фракция — триэтилфосфат. Выход 44%, т. кип. 41—43° С (0,06 мм рт. ст.), 212—215° С (760 мм рт. ст.),  $n_D^{20} = 1,4077$ . Литературные данные [8,12] : т. кип. 215—216° С (760 мм рт. ст.),  $n_D^{20} = 1,40616$ .

Вторая фракция — *Н-изопропил-N'-диметилдиамид метилфосфоновой кислоты*. Выход 37%, т. кип. 97—99° С (0,03 мм рт. ст.),  $n_D^{20} = 1,4572$ . Найдено % : P 18,43, N 16,31, вычислено % : P 18,87, N 17,07% (ср. данные табл. 1).

*Реакция N-хлор-N-бутиламида этилового и изопропилового эфиров хлорметилфосфоновой кислоты с триэтилфосфитом.* Проводили аналогично. Выход триэтилфосфата 50—60%. Выход *Н-бутиламида этилового эфира хлорметилфосфоновой кислоты* 41%, т. кип. 108—110° С (0,02 мм рт. ст.),  $n_D^{20} = 1,4593$  (ср. данные табл. 1). Выход *Н-бутиламида изопропилового эфира хлорметилфосфоновой кислоты* 58%, т. кип. 111—113° С (0,03 мм рт. ст.),  $d_4^{20} = 1,0880$ ,  $n_D^{20} = 1,4540$ . Найдено % : N 6,18,  $C_8H_{19}ClNO_2P$ . Вычислено % : N 6,15 (ср. данные табл. 1).

*Н-Фосфорилированные эфиромиды и диамиды метилфосфоновой кислоты (табл. 2).* К смеси 0,1 моля *Н-моноалкил-N'-диалкилдиамида* или *Н-моноалкиламида алкилового эфира метилфосфоновой кислоты*, 0,1 моля триэтиламина и 100—150 мл безводного бензола при энергичном перемешивании прибавляли 0,1 моля диэтилхлорфосфата, или хлорангидрида алкилового эфира, или диметил-



амида метилфосфоновой кислоты в 50 мл безводного бензола, нагревали 6—8 ч или оставляли на 24 ч. Солянокислый триэтиламин отделяли, бензол отгоняли в вакууме. N-Фосфорилированные эфирамидами метилфосфоновой кислоты очищали перегонкой в вакууме.

Измерения ИК-спектров\* проводили на двухлучевом спектрофотометре UR-10 в интервале 400—3600  $\text{см}^{-1}$  на призмах KBr, NaCl и LiF. Каплю вещества зажимали между двумя пластинками KBr.

## Выводы

При взаимодействии хлорангидридов N-диалкиламидов метилфосфоновой и алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот с первичными жирными аминами образуются N-моноалкил-N'-диалкилдиамиды метилфосфоновой и N-моноалкиламиды алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот, которые с *трет*-бутилгипохлоритом дают неустойчивые N-хлор-N-алкил-N'-диалкилдиамиды метилфосфоновой и N-хлор-N-алкиламиды алкиловых эфиров хлорметилфосфоновой кислот.

N-моноалкил-N'-диалкилдиамиды и N-моноалкиламиды алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты реагируют с диэтилхлорфосфатом и хлорангидридами алкиловых эфиров и диметиламидов метилфосфоновой кислоты в присутствии триэтиламина с образованием соответствующих N-фосфорилированных эфирамидов или диамидов метилфосфоновой кислоты.

Эфирамиды метилфосфоновой кислоты и некоторые эфиры N-алкил-N-диалкилфосфоамидаметилфосфоновой кислоты обладают достаточно высокой системной активностью на *M. persicae* и *T. cinnabarinus*. Контактная инсектицидность на жуках *C. oryzae* и фунгитоксичность на *Alternaria radicina*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum* проявляются слабо.

## Литература

1. Мельников Н. Н., Грапов А. Ф., Разводская Л. В. — В кн.: Биологически активные соединения. Изд. ЖОХ, 1965, 258; Н. Н. Мельников, А. Ф. Грапов, Н. В. Лебедева — ЖОХ, 1966, **36**, 450, 457.
2. Шокол В. А., Голик Г. А., Либман Б. Я., Деркач Г. И. — ЖОХ, 1966, **36**, 1636.
3. Шокол В. А., Голик Г. А., Деркач Г. И. — В кн.: Химия органических соединений фосфора. Изд. ЖОХ, 1967, 96.
4. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. ИЛ, М., 1963; Кросс А. Введение в практическую инфракрасную спектроскопию. ИЛ, М., 1961.
5. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. «Мир», М., 1965.
6. Деркач Г. И., Губницкая Е. С., Шокол В. А., Кисиленко А. А. — ЖОХ, 1964, **34**, 82.

\* Авторы выражают глубокую благодарность А. А. Кисиленко за снятие ИК-спектров.

7. Кондратюк В. И., Голик Г. А., Шокол В. А. См. настоящий сборник.
8. Арбузов А. Е., Иванов А. А. — ЖРФХО, 1915, 47, 2015.
9. Corbridge D. E. C. — J. Appl. Chem., 1956, 456.
10. McIvor R. A., Hubley C. E. — Can. J. Chem., 1959, 37, 869.
11. Quichon J., Le Sech M. Gryszkiewicz - Trochimowski E. — Bull. Soc. Chim. France, 1961, 735; 1962, 169.
12. Arbuzov A. — Ber., 1905, 38, 1171.

# **БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-КАРБАЛКОКСИАМИДОВ *n*-ХЛОРФЕНИЛОВОГО ЭФИРА МЕТИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

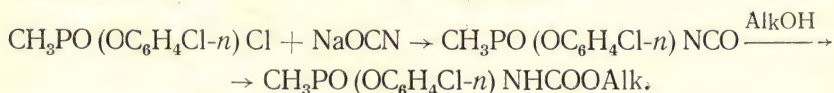
**В. И. Кондратюк, Е. И. Слюсаренко,  
Г. И. Деркач**

(Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии, Институт органической химии АН УССР)

С целью изыскания новых инсектицидов среди органических кислот фосфора в Институте органической химии АН УССР в последние годы получен ряд веществ, среди которых значительный интерес представляют диметилловый эфир метилуретанфосфорной кислоты (препарат К-20-35) и диметилловый эфир изопропилуретанфосфорной кислоты (авенин). Являясь высокоэффективными ядами для амбарного долгоносика и тли, эти соединения, как показали исследования Ю. С. Кагана [1, 2], обладают незначительной токсичностью и низкой антихолинэстеразной активностью.

В поисках новых инсектицидов синтезированы N-карбалкоксиямиды *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты, близкие по структуре к К-20-35 и авенину.

N-карбалкоксиямиды *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты получают из хлорангидридов *n*-хлорфениловых эфиров метилфосфоновой кислоты и цианата натрия



Это бесцветные кристаллические вещества, растворимые в спирте и других органических растворителях, нерастворимые в воде.

Нами впервые исследованы некоторые биологические свойства трех препаратов: N-карбметоксиямида *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты, N-карбэтоксиямида *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты и N-карбизопропоксиамида *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты. Определены параметры токсичности, изучена клиническая картина интоксикации, миотическое действие и влияние на активность холинэстеразы крови.



Опыты проводили на белых мышах и крысах. Водно-спиртовый раствор вещества вводили под кожу, животные находились под наблюдением в течение 15 суток.

Результаты исследований показали, что N-карбалкоксиямиды *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты обладают токсичностью в пределах 14—22 мг/кг для белых мышей и 13—19 мг/кг для крыс (см. таблицу). Токсичность этих препаратов значительно превосходит токсичность К-20-35 и авенина, ЛД<sub>50</sub> составляет более 5000 мг/кг [2]. Следует отметить, что исследуемые нами вещества отличаются между собой алкильными радикалами в уретановом остатке. Удлинение алкильной цепи (метил-, этил-, изопропил-) в уретане вызывает незакономерные и несущественные изменения параметров токсичности. Клиническая картина острого отравления у животных (крысы, мыши) выражалась в треморе, двигательном беспокойстве, слюнотечении и слезотечении. После кратковременного возбуждения наступало угнетение, причем мыши принимали боковое положение, а крысы были малоподвижными. Угнетенное состояние сменялось приступами клонико-тонических судорог или тремора, который захватывал у одних животных мышечные группы головы, конечностей, туловища, у других — носил генерализованный характер. Наблюдался парез задних конечностей. Гибель животных обычно наступала через 24—36 ч.

Миотическое действие исследовали на кроликах. Из свежеприготовленных 25%-ных растворов вещества в диметилсульфоксиде готовили водные разведения (0,05; 0,1; 0,5 и 1%), которые вводили в конъюнктивный мешочек левого глаза (правый — контрольный). Опыты проводили в условиях постоянного освещения. Оказалось, что миотическое действие исследуемых препаратов наблюдается при 0,5%-ном разведении. Максимальное сужение зрачка до 4—5 мм в диаметре (исходная ширина 7,5—9,5 мм) наступает через 15—20 мин. Через 4—5 ч ширина зрачка достигает исходной величины.

Для выяснения связи между химическим строением и биологическим действием исследуемых веществ изучали их влияние на активность холинэстеразы сыворотки и эритроцитов крови крыс. Исследовано два препарата: N-карбметоксиямид *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты и N-карбэтоксиямид *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты. Установлено, что данные вещества угнетают активность холинэстеразы сыворотки и эритроцитов крови крыс. Зависимость между степенью угнетения активности холинэстеразы и токсичностью препаратов не обнаружена. Вещества, введенные в максимально переносимых (МПД) и в абсолютно смертельных (ЛД<sub>100</sub>) дозах вызывали почти одинаковую степень торможения активности холинэстеразы сыворотки и эритроцитов крови крыс. Так, через 1 ч после введения животным N-карбметоксиямида *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты (ЛД<sub>50</sub>) активность холинэстеразы была блокирована на 60,4 (сыворотка) и на 60,8% (эритроциты), а после введения N-карбэтоксиямида *n*-хлорфенило-

Токсичность (мг/кг) *N*-карбалкоксиамидов в *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты

Вещество	Формула	Т. пл., °C	Мыши			Крысы		
			МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>	МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>
<i>N</i> -Карбокси-амид <i>n</i> -хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl-}n)\text{NHCOOCH}_3$	127—129	7,5	14 (19,6÷10)	25	15	19 (20÷17,4) 2	25
<i>N</i> -Карбэтокснамид <i>n</i> -хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl-}n)\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$	124—126	20	22,5 (19,6÷17,3)	40	7,5	13 (16,9÷10)	20
<i>N</i> -Карбизопро-поксиамид <i>n</i> -хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты	$\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl-}n)\text{NHCOOC}_3\text{H}_7\text{-}i\text{зо}$	132—134	10	18,5 (23,1÷14,8)	25	10	17,5 (22,4÷16)	25

Примечание. Статистическая обработка по Литчфилду и Уилкоксоу



вого эфира метилфосфоновой кислоты — на 55,5 в сыворотке и на 40% в эритроцитах крови крыс. Следует отметить, что замена в уретановой группе метильной группы на этильную сопровождается понижением антихолинэстеразного действия препарата.

Максимальное угнетение активности фермента наблюдалось через сутки после интоксикации. Восстановление активности холинэстеразы шло медленно. На седьмые сутки после введения *N*-карбметоксиамида *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты активность холинэстеразы сыворотки крови составляла 44,3, а эритроцитов — 43,3%. После введения *N*-кабэтоксамида *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты активность холинэстеразы сыворотки и эритроцитов составляла соответственно 24 и 51,9%.

## Выводы

*N*-Карбалкоксамидами эфиров метилфосфоновой кислоты обладают высокой биологической активностью. Замена двух метоксильных групп, характерных для препарата К-20-35 и авенина, на метильную и *n*-хлорфеноксигруппы сопровождается повышением токсичности и антихолинэстеразных свойств.

*N*-Карбалкоксамидами *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты обладают слабым миотическим действием.

## Литература

1. Каган Ю. С. — В кн.: Промышленная токсикология и клиника профзаболеваний химической этиологии. Медгиз, М., 1962, 176.
2. Каган Ю. С., Маковская Е. И., Раппопорт М. Б. — В кн.: Гигиена и физиология труда, производственная токсикология, клиника заболеваний. Госмедиздат, К., 1963, 66.

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИКАНДИДОЗНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭФИРОВ *N*-ДИАЛКОКСИФОСФОНИЛ-1, 1-ДИХЛОРИМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДИФфуЗИИ В АГАР И МЕТОДОМ СЕРИЙНЫХ РАЗВЕДЕНИЙ

**Б. Е. Билич, С. С. Дяченко,  
А. А. Коваль, В. П. Рудавский**

[Киевский институт эпидемиологии, микробиологии и паразитологии, Институт органической химии АН УССР]

В настоящее время для борьбы с кандидозами применяются такие лечебные препараты, как нистатин, леворин, декамин, аниlid салициловой кислоты [1]. Однако, учитывая уже имеющиеся сигналы о развитии резистентности дрож-

жеподобных грибов рода *Candida* к нистатину [1] и возможность развития устойчивости к другим препаратам, следует продолжать поиски новых антикандидозных веществ местного и общего действия прежде всего среди органических соединений, обладающих физиологической активностью.

Известно, что некоторые фосфорилированные производные хлоркарбоновых кислот обладают фунгицидной и гербицидной активностью [2—4]. Поэтому представляло интерес изучение антикандидозного действия эфиров N-диалкоксифосфонил-1, 1-дихлориминокарбоновых кислот общего вида  $RCCl_2C(OAlk)=NPO(OAlk)_2$  [5]. В литературе антикандидозные свойства этих веществ не описаны.

Исследуемые соединения плохо растворяются в воде, хорошо — в метиловом спирте и ацетоне.

### Экспериментальная часть

Первично антикандидозную активность испытуемых соединений определяли методом диффузии в агар на грибах *Candida albicans*.

При выборе наиболее удобного для первичного отбора антикандидозных веществ варианта метода диффузии в агар мы остановились на методе Германа [11], который несколько модифицировали. В питательную среду (2%-ная агаровая среда Сабуро) добавляли 2% органического растворителя (метанола или ацетона) для улучшения процесса диффузии труднорастворимых в воде веществ. В контрольном опыте такая концентрация растворителей не задерживала роста *Candida albicans*. Поверхность агаровой среды Сабуро в чашках Петри засеивали суспензией микроорганизмов, содержащей 50 миллионов клеток *Candida albicans* в 1 мл (подсчет в камере Горяева). На ограниченные участки (диаметр 7 мм) этой поверхности наносили исследуемые порошкообразные вещества небольшим металлическим шпателем размером  $4 \times 4$  мм. Максимальное количество различных органических соединений, помещающееся на таком шпателе, составляет 10—20 мг.

Антикандидозную активность веществ, давших зону задержки роста дрожжеподобных грибов, уточняли затем методом серийных разведений [6] на жидкой среде Сабуро, в 1 мл которой вносили 200 000 клеток *Candida albicans*. Учет роста грибов проводили после двух суток инкубирования в термостате при  $34^\circ C$ . Таким способом определяли максимальное разведение вещества, задерживающее рост *Candida albicans*.

Ввиду того, что исследуемые соединения плохо растворяются в воде, были проведены опыты по изучению соответствия между концентрациями, возникающими в процессе диффузии низкомолекулярных веществ, нанесенных на поверхность агаровой среды, и концентрациями, создаваемыми при последовательных разведениях этих веществ в пробирках со средами.



Применяя метод серийных разведений, можно создавать концентрации в питательных средах, не превышающие максимальную растворимость вещества в них. При более высоких концентрациях вещество выпадает в осадок, искажая результаты исследования [7, 8].

При расчете концентраций, возникающих в агаровой среде в процессе диффузии труднорастворимого в воде вещества, мы исходили из следующих положений:

1. Агаровая питательная среда представляет собой органический студень, состоящий из коагуляционной сетки, в петлях которой удерживается жидкая питательная среда [9];

2. Низкомолекулярные соединения (в отличие от высокомолекулярных — белков, нуклеиновых кислот и др.) диффундируют в студни почти с такой же скоростью, как

Антикандиозное действие  
эфиров N-диалкоксифосфонил-1, 1-дихлориминокарбоновых кислот  
 $\text{RCCL}_2\text{C}(\text{OAlk})=\text{NPO}(\text{OAlk})_2$

R	Alk	Ширина зоны задержки роста <i>Candida albicans</i> , мм (диффузия в агар)*
$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	4
$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	4
$\text{CH}_3$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	3
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{CH}_3$	3
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{C}_2\text{H}_5$	2

\* При максимальном разведении вещества меньше 1 : 10 000 (метод серийных разведений).

и в чистую воду [10]. А так как при диффузии вещества в воду в прилегающей к нему зоне при избыточном его количестве создается концентрация, близкая к максимальной растворимости органического соединения, следует ожидать, что при нанесении низкомолекулярного органического вещества на поверхность агаровой питательной среды в избыточном количестве в результате процесса диффузии образуются зоны различных концентраций этого вещества, причем максимальная из них будет близкой к максимальной растворимости вещества в водной среде.

Действительно, испытуемые органические соединения, не давшие зоны задержки роста дрожжеподобных грибов

(метод диффузии в агар), в концентрациях, близких к их максимальной растворимости в жидких питательных средах, не задерживали рост *Candida albicans* (метод серийных разведений), что указывает на соответствие результатов исследования антимикробной активности, полученных с помощью этих двух методов.

Величина зоны задержки роста микроорганизмов не может служить мерой антимикробной активности вещества, так как она зависит и от других факторов, которые трудно учесть. Ширина зоны задержки роста *Candida albicans* тем больше, чем больше антикандиозная активность исследуемого вещества, коэффициент диффузии, растворимость в воде, площадь соприкосновения вещества с поверхностью агаровой среды. Концентрация агар-агара в питательной среде (от 0,5 до 4%) не влияла на величину зоны задержки роста исследуемых грибов, и лишь при концентрации выше 4% ширина зоны задержки роста *Candida albicans* стала меньше.

Результаты определения антикандиозной активности испытуемых веществ методом диффузии в агар и методом серийных разведений следующие: эфиры N-диалкоксифосфонил трихлориминоуксусной кислоты ( $\text{CCl}_3\text{C}(\text{OAlk})=\text{NPO}(\text{OAlk})_2$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_3$ ,  $n\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ ), трифториминоуксусной кислоты ( $\text{CF}_3\text{C}(\text{OAlk})=\text{NPO}(\text{OAlk})_2$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_3$ ;  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ ) и 1,1-дихлориминовалериановой кислоты ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{CCl}_2\text{C}(\text{OAlk})=\text{NPO}(\text{OAlk})_2$ ,  $\text{Alk} = n\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ ) не проявили антикандиозного действия и только небольшая часть эфиров (таблица) обладала слабовыраженной активностью.

## Литература

1. Ариевич А. М.— ЖВХО, 1965, 10, 6, 658.
2. Шомова Е. А., Рудавский В. П., Деркач Г. И.— В кн.: Физиологически активные вещества. «Наукова думка», К., 1966, 89.
3. Смолина А. И., Цыбульская Г. Н., Рудавский В. П., Деркач Г. И.— В кн.: Физиологически активные вещества. «Наукова думка», К., 1966, 96.
4. Цыбульская Г. Н., Рудавский В. П., Деркач Г. И.— Хим. в сельск. хоз., 1965, 2, 59.
5. Шевченко В. И., Коваль А. А.— ЖОХ, 1967, 37, 1111.
6. Гров Д. С., Рендалл В. А. Руководство по лабораторным методам исследования антибиотиков. Медгиз, М., 1958, 236.
7. Ротмістров М. М., Кулик Г. В., Пашківська Д. Ф.— Мікробіол. ж., 1965, 27, 4, 51.
8. Черномордик А. Б.— Лабор. дело, 1966, 10, 628.
9. Киреев В. А. Краткий курс физической химии. Госхимиздат, М., 1959, 484.
10. Бэррер Р. Диффузия в твердых телах. ИЛ, М., 1948, 479.
11. Неггманн W.— Med. Monatsschr., 1954, 8, 3, 192—195.

## ПОИСКИ АНТИМИКРОБНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАЛОИДПРОПИОНОВЫХ И ГАЛОИДБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

**Б. Е. Билич, С. С. Дяченко, В. П. Рудавский, Г. И. Деркач**

[Киевский институт эпидемиологии, микробиологии и паразитологии, Институт органической химии АН УССР]

Известно, что некоторые карбоновые кислоты обладают антимикробным действием, в частности на туберкулезную палочку [6]. Описана физиологическая активность фосфорилированных производных трихлорбензойной кислоты по отношению к нескольким видам однодольных и двудольных растений [1]. Поэтому представляло интерес изучение антимикробной активности фосфорилированных производных галоидпропионовых и галоидбензойных кислот [2—4] на представителях различных



групп микроорганизмов — *Staphylococcus aureus* 209, *Bacterium coli communae*, *Candida albicans* *Actinomyces artrooolivaceus*. Указанные культуры микробов были предоставлены нам Киевским институтом эпидемиологии, микробиологии и паразитологии.

Исследуемые органические соединения представляют порошкообразные вещества, которые практически нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в метиловом спирте или ацетоне.

### Методика исследования

Антибактериальную активность испытуемых соединений первично определяли методом диффузии в агаровой среде [7], а затем уточняли по методу серийных разведений [5].

Небольшим шпательком из алюминиевой проволоки, один конец которой был расплюснут и имел вид лопаточки длиной и шириной 4 мм соответственно, исследуемые порошкообразные вещества наносили в нескольких точках поверхности агаровой среды, сплошь засеянной микроорганизмами. Для выращивания *Candida albicans* использовали среду Сабуро, для кишечной палочки и стафилококка — мясо-пептонный агар, для культивирования актиномицета — минеральную агаровую среду с крахмалом.

К средам добавляли 2% органического растворителя (метанола или ацетона) для улучшения диффузии исследуемых веществ в агар. Такая концентрация растворителя не задерживала рост исследуемых микроорганизмов.

Препараты, давшие зону задержки роста микробов на твердой агаровой среде, исследовали методом серийных разведений в соответствующей жидкой питательной среде. Для этого в пробирки с различными концентрациями вещества в питательной среде вносили суспензию суточной агаровой культуры из расчета 200 000 микробных тел на 1 мл среды. Учет роста микроорганизмов как на твердой, так и на жидкой среде проводили через сутки инкубирования посевов золотистого стафилококка и кишечной палочки в термостате при 37°С, двух суток инкубирования *Candida albicans* — при 34°С и через пять суток инкубирования посевов актиномицета — при 28°С. Для обнаружения бактерицидного действия наиболее активных препаратов из пробирок, в которых не был обнаружен видимый рост микроорганизмов, делали высевы на пластинчатую агаровую среду в чашках Петри.

С целью проверки соответствия между методом диффузии в агар и методом серийных разведений при определении антимикробной активности практически нерастворимых в воде веществ некоторые соединения, не давшие зоны задержки роста на агаровой среде, изучали методом серийных разведений. Было установлено, что в концентрациях, близких к максимальной растворимости испытуемых веществ в воде, они не задерживают роста микробов. Определение антимикробной активности веществ повторяли несколько раз.

## Экспериментальные данные

Результаты опытов приведены в таблицах, в которых указаны максимальные задерживающие рост микробов разведения веществ и ширина зон задержки роста микробов на твердой среде.

2,4-Дихлордифениловый эфир дихлорпропиониламидофосфорной кислоты (соед. № 3, табл. 1) задерживал рост золотистого стафилококка в разведении 1 : 250 000. Сильное антимикробное действие обнаружено у ди-*n*-хлордитиофенилового эфира трихлорбензоиламидофосфорной кислоты (соед. 5, табл. 2), который задерживал рост золотистого стафилококка в разведении 1 : 250 000, и у *n*-нитрофенилового эфира ди-*n*-хлордифенилфосфоимино-*n*-хлорбензойной кислоты (соед. № 9, табл. 2), задерживающего рост золотистого стафилококка в разведении 1 : 64 000. По отношению к другим видам микроорганизмов исследуемые вещества проявляли слабое антимикробное действие.

Антимикробная активность не обнаружена у следующих групп соединений:

I. Фосфорилированных амидов галоидпропионовых кислот типа  $\text{CH}_3\text{CHClCONHPO}(\text{NHR})_2$ , где  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}n$ ;  $\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHR})_2$ , где  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{I-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{CH}_2\text{ClCHClCONHPO}(\text{NHR})_2$ , где  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}o$ ;  $\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHR})_2$ , где  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{I-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}n$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5\text{-}o$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{-}\beta$ ;  $\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_3\text{H}_7\text{-}изо)_2$ ;

II. Фосфорилированных амидинов хлорпропионовой кислоты типа  $\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{C-NHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{X})_2$ , где  $\text{X} = \text{H}$ ,  $\text{Cl-}n$ ,  $\text{CH}_3\text{-}n$ ,  $\text{OCH}_3\text{-}n$ ;



III. Фосфорилированных производных галоидбензойных кислот типа

$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CONHPO}(\text{OR})_2$ , где  $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}n$ ,

$\text{X} = n\text{-Cl}$ ,  $o\text{-Cl}$ ,  $n\text{-Br}$ ;

$\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{NHR})_2$ , где  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}m$ ;

$\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$ .

## Выводы

Изучено антимикробное действие 43 N-фосфорилированных амидов и амидинов галоидпропионовых кислот и 17 фосфорилированных производных галоидбензойных кислот.

Установлено, что дихлордифениловый эфир дихлорпропиониламидофосфорной кислоты, ди-*n*-хлордитиофениловый эфир трихлорбензоиламидофосфорной кислоты и *n*-нитрофениловый эфир ди-*n*-хлордифенилфосфоимино-*n*-хлорбензойной кислоты проявляют сильную антимикробную активность по отношению к золотистому стафилококку (штамм 209).



# Антимикробная активность N-фосфорилированных

№ п. п	Формула	Ширина зоны задержки мм (метод диффузии)	
		<i>Staphylo- coccus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>
1	$\text{CH}_3\text{CHClCONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{I}-n)_2$	0	0
2	$\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_5)_2$	0	0
3	$\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2-2,4)_2$	10	0
4	$\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5-n)_2$	0	0
5	$\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	0	0
6	$\text{CH}_3\text{ClCHClCONHPO}(\text{OH})_2$	7	12
7	$\text{CH}_2\text{ClCHClCONHPO}(\text{OC}_5\text{H}_7\text{-изо})_2$	1	4
8	$\text{CH}_2\text{ClCHClCONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$	12	5
9	$\text{CH}_2\text{ClCHClCONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl}-n)_2$	3	0
10	$\text{CH}_2\text{ClCHClCONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-n)_2$	0	0
11	$\text{CH}_2\text{ClCHClCONHPO}(\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	0	0
12	$\text{CH}_2\text{ClCHClCONHPO}(\text{NHC}_{10}\text{H}_7-\alpha)_2$	6	0
13	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{OCH}_3)_2$	1	0
14	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	1	0
15	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_3\text{H}_7)_2$	1	2
16	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_5\text{-изо})_2$	10	0
17	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3-o)_2$	0	0
18	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	0	1

Примечание: «—» — антимикробную активность не изучали; «0» — антимикробная

# Антимикробная активность фосфорилированных

№ п. п	Формула	Ширина зоны задержки мм (метод диффузии)	
		<i>Staphylo- coccus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli com- munae</i>
1	$\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	4	0
2	$\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_3\text{H}_7\text{-изо})_2$	0	0
3	$o\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$	0	0
4	$n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-n)_2$	7	10
5	$\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{SC}_6\text{H}_4\text{Cl}-n)_2$	15	0
6	$\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Br}-n)_2$	5	—
7	$\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3-o)_2$	0	0
8	$\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3-m)_2$	7	0
9	$n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-n)=\text{NPO}(\text{OC}_6\text{H}_5\text{Cl}-n)_2$	4	3

Примечание: «—» — антимикробную активность не изучали; «0» — отсутствие зоны за-

Таблица 1

## амидов галоидпропионовых кислот

роста микробов, в агар)		Максимальное разведение вещества, задерживающее рост микробов (метод серийных разведений)			
<i>Candida albicans</i>	<i>Actinomyces artroolivaceus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Actinomyces artroolivaceus</i>
0	5	—	—	—	< 1 : 10 000
0	3	—	—	—	< 1 : 10 000
0	15	1 : 250 000	—	—	1 : 20 000
0	2	—	—	—	1 : 20 000
0	20	—	—	—	< 1 : 10 000
6	0	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000	1 : 10 000	—
0	15	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000	—	< 1 : 10 000
7	15	1 : 4000	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000
0	7	1 : 16 000	—	—	< 1 : 10 000
0	2	—	—	—	1 : 20 000
0	15	—	—	—	< 1 : 10 000
2	—	< 1 : 10 000	—	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000
0	0	< 1 : 10 000	—	—	—
1	10	< 1 : 10 000	—	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000
0	0	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000	—	—
0	2	1 : 4200	—	—	< 1 : 10 000
0	4	—	—	—	< 1 : 10 000
0	0	—	1 : 10 000	—	—

активность не обнаружена.

Таблица 2

## производных галоидбензойной кислоты

роста микробов, в агар)		Максимальное разведение вещества, задерживающее рост микробов (метод серийных разведений)			
<i>Candida albicans</i>	<i>Actinomyces artroolivaceus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Actinomyces artroolivaceus</i>
0	5	< 1 : 10 000	—	—	< 1 : 10 000
0	2	—	—	—	< 1 : 10 000
1	0	—	—	< 1 : 10 000	—
0	0	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000	—	—
0	3	1 : 250 000	—	—	< 1 : 10 000
—	—	< 1 : 10 000	—	—	—
0	1	—	—	—	< 1 : 10 000
4	20	< 1 : 10 000	—	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000
3	0	1 : 64 000	< 1 : 10 000	< 1 : 10 000	—

держки роста микробов.



## Литература

1. Смолина А. И., Цыбульская Г. Н., Рудаковский В. П., Деркач Г. И.— В кн.: Физиологически активные вещества. «Наукова думка», К., 1966, 96.
2. Деркач Г. И., Рудаковский В. П.— ЖОХ, 1965, 35, 2200.
3. Деркач Г. И., Рудаковский В. П.— В кн.: Проблемы органического синтеза. Изд. ЖОХ, 1965, 268.
4. Деркач Г. И., Рудаковский В. П.— ЖОХ, 1964, 34.
5. Гров Д. С. и Рендалл В. А. Руководство по лабораторным методам исследования антибиотиков. Медгиз, М., 1958, 236.
6. Barker Ruth M.— J. Appl. Bacteriol., 1964, 27, 2, 213—220.
7. Неггманн W.— Med. Monatsschr., 1954, 8, 3, 192—195.

## АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ЭТИЛЕНИМИНОПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРНОЙ И ТИОФОСФОРНОЙ КИСЛОТ

Б. Е. Билич, Л. Д. Проценко, Н. Я. Скульская

(Киевский институт эпидемиологии, микробиологии и паразитологии, Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии)

Мы произвели первичную оценку антимикробной активности ацилдиэтилентриамидов и арилдиэтилентриамидов фосфорной кислоты, арилдиэтилентриамидов тиофосфорной кислоты и отдельных представителей других типов этилениминопроизводных кислот фосфора. Антимикробные свойства этих соединений в литературе не описаны.

Этилениминные производные кислот фосфора — бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в метиловом и этиловом спиртах, ацетоне; некоторые соединения растворимы в воде.

Антибактериальную активность препаратов изучали на следующих видах микроорганизмов, охватывающих представителей трех групп: *Staphylococcus aureus* 209. *Bacterium coli communae*, *Candida albicans*. Указанные культуры микроорганизмов были предоставлены Киевским институтом эпидемиологии, микробиологии и паразитологии.

## Методика исследования

Первично антибактериальную активность препаратов определяли методом диффузии в агаровой среде.

Мы использовали один из вариантов этого метода, предложенный Германом\* для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и химиотерапевтическим веществам. Метод

\* Неггманн W.—Med. Monatsschr., 1954, 8, 192.

## Антимикробная активность ацилдиэтилентриамидов и других этилениминопроизводных фосфорной кислоты

№ п. п	Формула	Ширина зоны задержки роста микробов, мм (метод диффузии в агар)		Максимальное разведение вещества, задерживающее рост микробов (метод серийных разведений)	
		<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>
1	$o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	0	0	—	—
2	3, 4, 5-( $\text{CH}_3\text{O}$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	0	0	—	—
3	$n\text{-C}_2\text{H}_5\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	0	0	—	—
4	$m\text{-CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	0	0	—	—
5	$n\text{-CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	1,5	0	< 1 : 10 000	—
6	$m\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	1,5	2	< 1 : 10 000	1 : 10 000
7	$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	0	0	—	—
8	$m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	2	0	< 1 : 10 000	—
9	$n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CONH-PO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	0	0	—	—
10	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH-C=NPO}(\text{NC}_2\text{H}_4)_2$	0	0	—	—
	$\quad\quad\quad  $ $\quad\quad\quad \text{NC}_2\text{H}_4$				
11	$m\text{-C}_6\text{H}_4 [\text{CON=P} (\text{NC}_2\text{H}_4)_3]_2$				



Антимикробная активность ариaldiэтилентриамидов фосфорной и тиофосфорной кислот

№ п. п	Формула	Ширина зоны задержки роста микробов, мм (метод диффузии в агар)		Максимальное разведение вещества, задерживающее рост микробов (метод серийных разведений)	
		<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>
1	$C_6H_5NH-PO(NC_2H_4)_2$	1,5	2	$< 1 : 10\ 000$	$< 1 : 10\ 000$
2	$n-CH_3C_6H_4NH-PO(NC_2H_4)_2$	5	1,5	$< 1 : 10\ 000$	$< 1 : 10\ 000$
3	$n-ClC_6H_4NH-PO(NC_2H_4)_2$	0	0	—	—
4	$m-CF_3C_6H_4NH-PO(NC_2H_4)_2$	0	0	—	—
5	$n-CF_3C_6H_4NH-PO(NC_2H_4)_2$	0	0	—	—
6	$2,4-(CH_3)_2C_6H_3NH-PO(NC_2H_4)_2$	0	0	—	—
7	$2,4-Cl_2C_6H_3NH-PO(NC_2H_4)_2$	0	0	—	—
8	$C_6H_5NH-PS(NC_2H_4)_2$	0	0	—	—
9	$n-CH_3C_6H_4NH-PS(NC_2H_4)_2$	0	0	—	—
10	$n-ClC_6H_4NH-PS(NC_2H_4)_2$	1,5	0	$< 1 : 10\ 000$	—
11	$n-FC_6H_4NH-PS(NC_2H_4)_2$	1,5	0	$< 1 : 10\ 000$	—
12	$n-IC_6H_4NH-PS(NC_2H_4)_2$	2,5	0	$< 1 : 10\ 000$	—
13	$(C_6H_5O)_2PS-N=P(NC_2H_4)_3$	0	0	—	—

состоит в нанесении исследуемых порошкообразных веществ при помощи небольшого шпателька в нескольких точках поверхности агаровой среды, сплошь засеянной микроорганизмами.

Антимикробную активность исследуемых веществ определяли на твердой среде Сабура (рН 6,5) по отношению к *Candida albicans* и на мясо-пептонном агаре (рН 7,4) по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке.

К этим средам добавляли 2% органического растворителя (метанола или ацетона) для улучшения диффузии в агар труднорастворимых в воде веществ. Такая концентрация растворителя не задерживала рост исследуемых микроорганизмов.

Препараты, давшие зону задержки роста микробов на твердой агаровой среде, исследовали методом серийных разведений в соответствующей жидкой питательной среде. Для этого в питательные среды с последовательными разведениями вещества вносили суспензию суточной агаровой культуры из расчета 200 000 микробных тел на 1 мл среды (по бактериальному стандарту). Учет роста микроорганизмов как на твердой, так и на жидкой среде проводили через сутки инкубирования посевов золотистого стафилококка и кишечной палочки в термостате при 37° С (табл. 1 и 2).

Для *Candida albicans* антимикробная активность по методу серийных разведений не изучалась, так как метод диффузии в агар дал полное отсутствие зоны задержки роста микробов.

## Выводы

Некоторые из исследованных этилениминопроизводных фосфорной и тиофосфорной кислот оказывают слабое антимикробное действие на золотистый стафилококк и кишечную палочку (табл. 1 и 2).

В ряду ацилдиэтилентриамидов фосфорной кислоты слабая антимикробная активность отмечена у соединений, содержащих аллилоксигруппу в *пара*-положении или галоиды (бром или хлор) в *мета*-положении ароматического ядра (табл. 1, соед. № 5, 6, 8).

Среди арилдиэтилентриамидов фосфорной кислоты антимикробной активностью обладают диэтилендиамиды фенил- и *n*-толиламидофосфорной кислоты (табл. 2, соед. № 1, 2). В ряду арилдиэтилентриамидов тиофосфорной кислоты антимикробная активность обнаружена у соединений, содержащих галоиды (хлор, фтор, иод) в ароматическом кольце в *пара*-положении (табл. 2, соед. № 10, 11, 12).



# О ПРОТИСТОЦИДНОМ ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ $\alpha, \alpha, \beta$ -ТРИХЛОРПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ВОЗБУДИТЕЛЯ МОЧЕПОЛОВОГО ТРИХОМОНОЗА

И. К. Падченко, В. П. Рудаковский

(Киевский научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и паразитологии, Институт органической химии АН УССР)

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о широком распространении мочепополового трихомоноза среди различных групп населения. Например, только в последний период эта инфекция была выявлена у обследованных 19,3—64,6% женщин и 2,1—40% мужчин в различных странах мира [1]. От 2 до 9,3% девочек и девушек также инфицированы урогенитальными трихомонадами. Пораженность этими протистами обследованных женщин, проживающих в Киеве, Чернигове, Ужгороде и Мукачево, достигает 30—34% [2]. На международном симпозиуме по трихомонозу, состоявшемся в 1957 г. в г. Реймсе (Франция), признано, что трихомоноз урогенитального тракта является социально опасной болезнью.

Несмотря на это, многие вопросы профилактики мочепополового трихомоноза остаются до сих пор недостаточно разработанными. К сожалению, приходится констатировать, что ни один из ранее описанных в литературе методов его лечения не оказался общепризнанным. Связано это прежде всего с маловыраженными протистоцидными свойствами большинства использованных для лечения химических препаратов и антибиотиков [3].

Исключение составляет препарат, получивший название флагил или метронидазол [6]. Следует, однако, учитывать, что при назначении флагила внутрь могут появиться горький вкус во рту, тошнота, боль в животе, поносы и другие побочные явления, которые наблюдались в 20—26,9% случаев [7]. Особенно большая осторожность требуется при назначении флагила беременным женщинам, так как он способен проходить через плацентарный барьер, а следовательно, оказывать неблагоприятное влияние на плод.

Итак, проблема изыскания противотрихомонадных препаратов в основном для местного лечения женщин остается до сих пор крайне актуальной. Сведения о средствах для обеззараживания перчаток, одеваемых на руки лицами, проводящими влагилищные исследования, ванн, эстафетно используемых пациентами в условиях курортов и различных бальнеологических учреждений, а также некоторых предметов бытовой обстановки (постель, белье и др.), через которые можно передавать мочепополовой трихомоноз, также недостаточны.

Целью наших исследований было изучение протистических свойств некоторых фосфорилированных производных  $\alpha, \alpha, \beta$ -трихлорпропионовой кислоты [4].

Фосфорилированные производные  $\alpha, \alpha, \beta$ -трихлорпропионовой кислоты — высокоплавкие кристаллические вещества хорошо растворимые в спирте, ацетоне, диоксане, труднорастворимые в бензоле, эфире и петролейном эфире.

Изучение трихомонадоцидной активности соединений проводили культуральным методом исследования на питательной среде TV-1 [5].

### Методика исследования

100 мг исследуемого вещества предварительно растворяли в 0,5 мл этилового спирта и к указанному раствору добавляли 9,5 мл питательной среды TV-1. Полученные исходные растворы в каждой последующей пробирке разбавляли в два раза питательной средой TV-1 по методу серийных разведений. Затем в каждую из них вносили пастеровской пипеткой две капли чистой культуры уrogenитальных трихомонад трех-четырёхдневного роста на питательной среде TV-1, содержащих 9—14 тысяч живых паразитов. Пробирки помещали в термостат при температуре 36—37° С и рост культуры трихомонад контролировали периодически в течение 20 суток.

Устойчивость уrogenитальных трихомонад *in vitro* к некоторым фосфорилированным производным  $\alpha, \alpha, \beta$ -трихлорпропионовой кислоты

№ п. п	Формула	Трихомонадоцидная активность исследуемого соединения	
		Максимальное разведение	Минимальная концентрация, %
1	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{OCH}_3)_2$	1 : 1600—1 : 3200	0,0625—0,03125
2	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	1 : 51 200	0,0019
3	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NC}_2\text{H}_5)_2$	1 : 1600—1 : 3200	0,0625—0,03125
4	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_2\text{H}_5)_2$	1 : 3200	0,03125
5	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_3\text{H}_7)_2$	1 : 200—1 : 400	0,5—0,25
6	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_4\text{H}_9)_2$	1 : 400—1 : 800	0,25—0,125
7	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_5)_2$	1 : 400	0,25
8	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_2$	1 : 400	0,25
9	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_2$	1 : 25 600—1 : 51 200	0,0039—0,0019
10	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{Cl}(\text{=NC}_6\text{H}_4\text{Cl}_n)\text{NHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_2$	1 : 200—1 : 400	0,5—0,25
11	$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{Cl}(\text{=NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_n\text{NHPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_2$	1 : 200—1 : 400	0,5—0,25



Результаты проведенных исследований (см. таблицу) показали, что некоторые испытанные вещества (соед. № 5—8, 10, 11) оказались недостаточно активными в протистоцидном отношении. Минимальная трихомонадоцидная доза этих веществ не превышала 0,5—0,125%-ной концентрации в питательной среде TV-1. Более сильным противотрихомонадным действием обладали вещества № 1—3, 4, 9. Некоторые из них (№ 1, 3, 4) вызывали трихомонадоцидный эффект, т. е. полное подавление роста простейших, при 0,0625—0,031%-ной концентрации, а вещества № 2 и 9 — при еще более значительных разведениях — от 0,0039 до 0,0019%.

Становится очевидным, что дифениловый эфир  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ -трихлорпропиониламидофосфорной кислоты и N-дианилидофосфонил-N'-фенил- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ -трихлорпропиониламидин (соед. № 2 и 9) обладают высоким протистоцидным действием.

В заключение следует отметить, что наиболее высокоэффективные и легкорастворимые в воде соединения № 2 и 9 можно рекомендовать уже в настоящее время для обеззараживания ванн на курортах и в различных бальнеологических учреждениях, а также перчаток для рук гинеколога. Судить о механизме действия исследованных соединений пока не представляется возможным из-за недостаточного количества наблюдений. Следует продолжать дальнейшее накопление фактических данных по изучаемому вопросу.

## Выводы

Из числа испытанных фосфорилированных производных  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ -трихлорпропионовой кислоты наиболее активными оказались дифениловый эфир  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ -трихлорпропиониламидофосфорной кислоты и N-дианилидофосфонил-N'-фенил- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ -трихлорпропиониламидины № 2 и 9, трихомонадоцидная доза которых составляет 00039—00019% или 39—19  $\gamma$ /мл.

## Литература

1. Д е р а ж н е А. В. — Лаб. дело, 1961, 10, 33.
2. П а д ч е н к о И. К. Труды III научн. конф. паразитологов УССР. К., 1960, 262—265.
3. Б а к ш е е в Н. С. — Акуш. и гин., 1950, 6, 40—42.
4. Д е р к а ч Г. И., Р у д а в с к и й В. П. — В кн.: Проблемы органического синтеза. Изд. ЖОХ, 1965, 268.
5. Т е р а с Ю. К. — Изв. АН ЭССР, сер. биол., 1961, 19—25.
6. C o s a r C., J u l o u L. — Ann. de l'Institut. Pasteur, 1959, 96, 2, 238—241.
7. W a t t L., J e n n i s o n R. — Rit. med. J., 1960, 5203, 902.

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ТЕПЛОКРОВНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ДИМЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ ИЗОПРОПИЛУРЕТАНФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ (АВЕНИНОМ)

**М. Б. Раппопорт**

(Киевский институт гигиены труда и профзаболеваний)

В Институте органической химии АН УССР академиком А. В. Кирсановым и его сотрудниками получен ряд эфиров уретанфосфорной кислоты. Некоторые из них, например авенин, обладают выраженными инсектицидными свойствами и малотоксичны для теплокровных. Если токсические свойства авенина изучены подробно [3, 4], то морфологические и гистохимические изменения, наступающие при его воздействии на теплокровных животных, охарактеризованы недостаточно.

Для изучения этих данных проведены опыты на 700 линейных и беспородных белых мышах, которым авенин еженедельно вводили либо через рот, либо в брюшную полость из расчета 1000 мг на 1 кг веса животного. Через 1, 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев от начала опытов животных умерщвляли, а кусочки органов подвергали патологогистологическому и гистохимическому исследованию.

В результате проведенных экспериментов у подопытных животных выявлен ряд морфологических, гистохимических и электронномикроскопических изменений во внутренних органах. Из общепатологических процессов наиболее часто возникали нарушения кровообращения, выразившиеся в набухании стенок сосудов, венозном полнокровии и появлении мелких кровоизлияний. Эти изменения появлялись через месяц после начала опытов и отмечались в течение всего срока наблюдений в легких, печени, почках, мышце сердца, селезенке, а также эндокринных органах. Подобные нарушения кровообращения отмечали при воздействии пестицидами из группы производных карбаминовой кислоты [5, 6]. Расстройства кровообращения (продолжительный венозный застой, кровоизлияния) приводили к ухудшению интермедиарного обмена, разрастанию соединительной ткани и замене паренхиматозных элементов соединительноткан-ными.

Уже в первые месяцы после начала опытов кроме нарушения кровообращения обнаруживали очаги дистрофических изменений в печени, почках, мышце сердца и коре надпочечников. С увеличением сроков наблюдений частота этих явлений увеличивалась и достигала максимума через шесть — девять месяцев после начала экспериментов. Найденные морфологические изменения во внутренних органах подопытных животных во многом совпадают с теми, которые происходят при воздействии на организм севина [9], однако они обратимы [1, 2].



В более поздние сроки наблюдений (9—12 месяцев после начала опытов и позже) кроме описанных имели место и пролиферативные явления межтучной ткани, что можно расценивать, как выражение компенсаторных способностей организма на вредный раздражающий агент.

У подопытных животных наряду с морфологическими регистрировали также гистохимические отклонения от нормы, причем они часто предшествовали первым или выявлялись у тех животных, у которых морфологические сдвиги еще не наступили. Например, уже в ранние сроки наблюдений уменьшалось количество гранул рибонуклеиновой кислоты (РНК) в клетках печени, поджелудочной железы и легких. Отмечено также понижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), особенно в почках и надпочечниках. Уменьшалось количество гранул цитохромоксидазы в сердце и почках, а также количество сукциндегидрогеназы в мышце сердца. С увеличением сроков наблюдений гистохимические отклонения постепенно нарастали.

Понижение активности ЩФ, уменьшение количества гранул цитохромоксидазы в сердце и почках, а также сукциндегидрогеназы в сердце свидетельствуют о нарушении окислительно-восстановительных процессов в организме, а уменьшение количества зерен РНК во внутренних органах, и особенно в печени, — о нарушении белкового обмена. Следует подчеркнуть, что ценность найденных гистохимических изменений заключается в том, что они появляются в ранние сроки, по-видимому, предшествуя морфологическим изменениям, и могут указывать на ранние признаки интоксикации пестицидами типа авенина.

Особый интерес представляют структурные сдвиги в эндокринных органах при воздействии авенина на организм теплокровных животных. В результате проведенных экспериментов удалось установить следующий интересный факт. Если в начале опытов наблюдали морфологические признаки понижения функции некоторых эндокринных органов, то в более поздние сроки функция их нормализуется, а иногда — повышается. В период трех — шести месяцев после начала опытов отмечали дистрофию в клетках коры надпочечников, щитовидной железы, иногда пролифераты фолликулярного эпителия этой железы, набухание клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Через 9—12 месяцев после начала эксперимента в фолликулах щитовидной железы замечено значительное количество вакуолей рассасывания коллоида, расширение пучковой зоны коркового слоя надпочечников и гиперплазию клеток островков Лангерганса. Нормализация структуры эндокринных желез свидетельствует о больших компенсаторных возможностях желез внутренней секреции и их адаптационных возможностях.

Следует также остановиться на изменениях в волокнистых структурах органов, наступающих под действием авенина. Аргирофильные волокна паренхиматозных органов утолщаются, огрубевают, частич-

но коллагенизируются, что способствует нарушению кровообращения в органах [7, 8] и в конечном итоге ведет к гипоксии. Некоторые изменения происходят и в эластических волокнах органов (особенно легких), обрывки которых видны в местах эмфизематозного расширения альвеол. Эластические мембраны сосудов и бронхов огрубевают, что отражается на функции органов.

Заслуживают внимания данные, полученные при электронномикроскопическом исследовании легких у подопытных животных. Через шесть — девять месяцев от начала экспериментов увеличилось количество больших альвеолярных и септальных клеток. Эндотелий капилляров был набухшим, что, по-видимому, связано с развитием гипоксии.

Следовательно, авенин хотя и малотоксичное вещество, при многократном введении в малых дозах вызывает ряд гистохимических и патологогистологических изменений в организме, поэтому требует осторожности при работе с ним.

## Выводы

Многократное введение авенина в дозе 1000 мг/кг вызывает в организме животных ряд обратимых морфологических и гистохимических изменений, заключающихся в нарушении кровообращения, появлении очагов дистрофии в паренхиматозных органах, а также и гистохимических сдвигов в сторону снижения активности ЩФ, уменьшении количества гранул РНК в цитоплазме клеток, угнетении окислительно-восстановительных процессов.

## Литература

1. Абрикосов А. И., Струков А. И. Патологическая анатомия. Медгиз, М., 1953.
2. Давыдовский И. В. Общая патологическая анатомия. Медгиз, М., 1961.
3. Каган Ю. С. Гигиена и токсикология новых пестицидов и клиника отравлений. Докл. II Всесоюз. научн. конф. по изучению и регламентации ядохимикатов Главн. госуд. сан. инспекции СССР. Госмедиздат, М., 1962.
4. Каган Ю. С. Токсикология фосфорорганических инсектицидов и гигиена труда при их применении. Госмедиздат, М., 1963.
5. Ломонова Т. В. Гигиена, токсикология и клиника новых инсектофунгицидов. Труды I Всесоюз. научн. конф. по гигиене и токсикологии инсектофунгицидов. Медгиз, М., 1959.
6. Морейнис Ю. А., Эстрин И. М. — Врачебное дело, 1963, 1.
7. Смирнова-Замкова А. И. — Архив патологии, 1942, 5—6.
8. Смирнова-Замкова А. И. — Мед. ж. АН УССР, 1944, 13.
9. Carpenter C. P., Weil C. S., Palm P. E., Woodside M. W., Nair J. H., Smyth H. F. — J. Agric. and Food Chem., 1961, 9, 1.



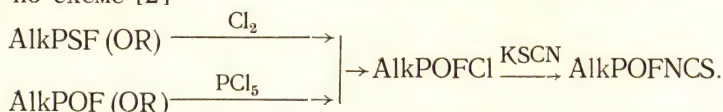
В. И. Кондратюк, Ж. М. Иванова,  
П. В. Родионов

(Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии, Институт органической химии АН УССР)

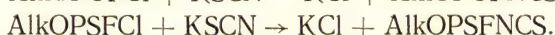
Фторангидриды алкиловых эфиров кислот фосфора являются высокотоксичными соединениями. Зависимость их физиологической активности от строения алкильных и алкоксильных групп изучена довольно подробно [1]. Химические свойства и физиологическая активность изотиоцианатов фторангидридов кислот фосфора до настоящего времени не исследовались.

В настоящей работе изучена токсичность и клиническая картина отравления некоторыми фторангидридами кислот фосфора, содержащими изотиоцианатную группу, в опытах на белых мышах при подкожном введении.

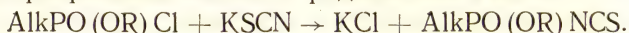
Фторангидриды изотиоцианатоалкилфосфоновых кислот получали по схеме [2]



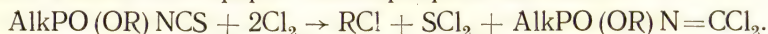
При взаимодействии фторхлорангидридов алкиловых эфиров фосфорной и тиофосфорной кислот с роданистым калием образуются фторангидриды алкиловых эфиров изотиоцианатофосфорной и изотиоцианатотиофосфорной кислот соответственно [3, 4]



Аналогично протекает реакция хлорангидридов алкиловых эфиров алкилфосфоновых кислот с роданистым калием



Образующиеся алкиловые эфиры изотиоцианатоалкилфосфоновых кислот при хлорировании превращаются в дихлорметиленамины алкиловых эфиров алкилфосфоновых кислот



Изотиоцианаты кислот фосфора — бесцветные или слегка окрашенные подвижные жидкости, хорошо растворимые в обычных органических растворителях. Они обладают резким неприятным запахом, а некоторые — сильными лакриматорными свойствами. Все они неустойчивы и даже при хранении в запаянном сосуде в темном прохладном месте довольно быстро разлагаются. Разложение сопровождается полимеризацией по изотиоцианатной группе и диспропорционированием. При действии влаги изотиоцианаты кислот

фосфора легко отщепляют изотиоцианатную группу. В связи с этим испытания токсичности проводили в растворе пропиленгликоля, с которым изотиоцианаты кислот фосфора реагируют медленно.

Фторангидриды изотиоцианатоалкилфосфоновых кислот получают из фторангидридов алкиловых эфиров алкилфосфоновых и алкилтиофосфоновых кислот, которые являются довольно токсичными соединениями. Токсичность фторангидрида этилового эфира изопропилфосфоновой кислоты (таблица, соед. № 5) почти равна

Токсичность фторангидридов кислот фосфора  $RR'PX_Y$

№ п. п	R	R'	X	Y	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг		Лите- рату- ра
					Белые мыши	Крысы	
1	CH <sub>3</sub>	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	O	F	0,28	0,13	[10, 14]
2	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	S	F	2,1 (2,7—1,9)	0,85(1,22—0,59)	[2]
3	CH <sub>3</sub>	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	S	F	1,85(2,29—1,49)	0,48 (0,7—0,3)	[2]
4	CH <sub>3</sub>	NCS	O	F	13,7(17,5—10,6)	12 (14,6—10,0)	[2]
5	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	O	F	0,38(0,52—0,28)	0,14(0,19—0,10)	[2]
6	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NCS	O	F	—	11 (15—7)	[2]
7	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NCS	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	14 (19,3—10,1)	6 (7,8—4,6)	—
8	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N=CCl <sub>2</sub>	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	143 (188—106)	128 (176—92)	—
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N=CCl <sub>2</sub>	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—	145 (205—102)	—
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	NCS	O	F	158 (211—118)	125 (175—91)	[3]
11	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	NCS	S	F	65 (97—43)	68 (96—47,9)	[4]
12	NCS	NCS	S	F	145 (164—129)	145 (177—119)	[4]

токсичности зарина (соед. № 1). Токсичность фторангидридов этилового и изопропилового эфиров метилтиофосфоновой кислоты (соед. № 2, 3) приблизительно в пять — девять раз меньше токсичности зарина. Такое снижение токсичности при переходе от производных фосфорной кислоты к производным тиокислот фосфора согласуется с литературными данными [5—7].

Замена атома фтора во вторангидридах алкиловых эфиров кислот фосфора на изотиоцианатную группу резко снижает токсичность соединений. Например, этиловый эфир изотиоцианатоизопропилфосфоновой кислоты (соед. № 7) в десятки раз менее токсичен, чем фторангидрид этилового эфира изопропилфосфоновой кислоты (соед. № 5, ср. [11]).

При замене атома фтора на дихлорметиленамидную группу, обладающую еще меньшей электроотрицательностью, чем изотиоцианатная, токсичность эфиров алкилфосфоновых кислот снижается в несколько сот раз (соед. № 5, и 8, 9). Это объясняется также более легкой гидролизуемостью дихлорметиленамидной группы по сравнению с изотиоцианатной и с атомом фтора.

Одной из причин снижения токсичности при замене алкокси-группы во фторангидридах алкиловых эфиров кислот фосфора (ср. [1, 8, 11, 12]) на изотиоцианатную (соед. № 4, 10, 11, 12) является крайняя неустойчивость соединений, содержащих при атоме фосфора в качестве заместителей фтор и изотиоцианатную группу,



а также их склонность к полимеризации и диспропорционированию [2, 13].

Клиническая картина острого отравления экспериментальных животных токсическими дозами фторангидридов и изотиоцианатов кислот фосфора довольно характерна для фосфорорганических веществ вообще и у мышей и крыс протекает сходно. Отравление сопровождалось кратковременным двигательным возбуждением, сменяющимся впоследствии снижением двигательной активности. У животных появлялись тремор, атаксия, резкая мышечная слабость, наступала фаза клонико-тонических судорог, развивались одышка, обильное слезо- и слюноотечение. Рефлексы (болевой, роговичный, переворачивания) сохранялись вплоть до гибели животных, которая наступала при острой интоксикации изотиоцианатами кислот фосфора через 12—36 ч. Следует отметить, что изотиоцианаты кислот фосфора обладают местным действием. При введении этих веществ под кожу через два-три дня на месте инъекции образуется некротический струп, после отторжения которого появляется глубокая, длительно незаживающая язва (до 21-го дня) с грязно-серыми краями и дном и неприятным резким запахом вещества.

### Экспериментальная часть

*Этиловый эфир изотиоцианатоэтилфосфоновой кислоты.* К суспензии 0,1 моля сухого роданистого калия в 10 мл безводного бензола при перемешивании и охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 0,1 моля хлорангидрида этилового эфира этилфосфоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, добавляли 20 мл безводного бензола, хлористый калий отделяли центрифугированием, бензол упаривали, этиловый эфир изотиоцианатоэтилфосфоновой кислоты перегоняли. Выход 74%, т. кип. 62—64° С (0,08 мм рт. ст.),  $d_4^{20} = 1,1690$ ,  $n_D^{20} = 1,5060$ ,  $MR_D = 45,4$ , вычислено 44,4.

Найдено Р, %: 16,83; 16,65.  $C_5H_{10}NO_2PS$ . Вычислено Р, %: 17,31.

*Этиловый эфир изотиоцианатоизопропилфосфоновой кислоты* получен аналогично. Выход 75%, т. кип. 69—70° С (0,09 мм рт. ст.),  $d_4^{20} = 1,1263$ ,  $n_D^{20} = 1,4983$ ,  $MR_D = 50,0$ , вычислено 51,4.

Найдено Р, %: 16,05; 16,12.  $C_6H_{12}NO_2PS$ . Вычислено Р, %: 16,05.

*Дихлорметиленамид этилового эфира этилфосфоновой кислоты.* В раствор 0,1 моля этилового эфира изотиоцианатоэтилфосфоновой кислоты в 30 мл безводного четыреххлористого углерода пропускали избыток хлора при температуре — 10—15° С. Реакционную смесь оставляли на ночь, летучие продукты упаривали в вакууме водоструйного насоса, дихлорметиленамид этилового эфира этилфосфоновой кислоты перегоняли. Выход 75%, т. кип. 70—72° С (2 мм рт. ст.),  $d_4^{20} = 1,2978$ ,  $n_D^{20} = 1,4810$ ,  $MR_D = 47,6$ , вычислено 48,0.

Найдено P, %: 13,94, 14,06.  $C_5H_{10}Cl_2NO_2P$ . Вычислено P, %: 14,21.

Дихлорметиленамид этилового эфира изопропилфосфоновой кислоты получен аналогично. Выход 69%, т. кип. 61—62°C (1 мм рт. ст.),  $d_4^{20} = 1,2543$ ,  $n_D^{20} = 1,4778$ ,  $MR_D = 52,3$ , вычислено 52,6.

Найдено P, %: 13,60, 13,78.  $C_6H_{12}Cl_2NO_2P$ . Вычислено P, %: 13,35.

## Выводы

При замещении атомов фтора или алкоксигрупп во фторангидах алкиловых эфиров кислот фосфора на изотиоцианатную или дихлорметиленамидную группу токсичность фосфорорганических соединений резко снижается.

## Литература

1. Сондерс Б. Химия и токсикология органических соединений фосфора и фтора. ИЛ, М., 1961, 107.
2. Иванова Ж. М., Михайлик С. К., Деркач Г. И.—ЖОХ, 1968, 38, 1334.
3. Иванова Ж. М., Стукало Е. А., Деркач Г. И.—ЖОХ, 1967, 37, 1144.
4. Иванова Ж. М., Стукало Е. А., Деркач Г. И.—ЖОХ, 1968, 38, 551.
5. Голиков С. Н., Розенгард В. И. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. «Медицина», Л., 1964.
6. Каган Ю. С. Автореф. докт. дисс., «Здоровье», К., 1961.
7. Каган Ю. С.—Гигиена труда и профзаболеваний, 1963, 5, 38.
8. Шрадер Г.—Усп. хим., 1953, 22, 712.
9. Лос К. Синтетические яды. ИЛ, М., 1963.
10. Saunders B. C., Stacey G. J., Wild F., Wilding I. G.—J. Chem. Soc., 1948, 699.
11. Saunders B. C., Stacey G. J.—J. Chem. Soc., 1948, 695.
12. Roesky H. W.—Angew. Chem, 1967, 79, 61.
13. Chary R., Jayot R., Bocquet P.—J. Physiol. (Fr.), 1959, 3, 51.

## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

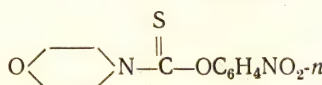
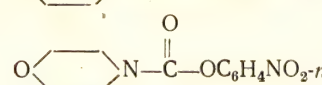

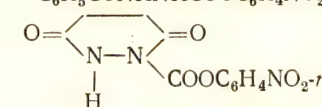
Е. П. Несынов, П. С. Пелькис,  
М. О. Швайгер, Т. П. Мандрик

(Институт органической химии АН УССР,  
Институт микробиологии и вирусологии  
им. Д. К. Заболотного АН УССР)

Органические производные угольной кислоты — монокарбонаты, карбонаты, замещенные моноамида (карбаматы), диамида (мочевина и ее производные), моногидразида (карбазиновая кислота и ее производные) и дигидразида (карбогидразид и



## Антимикробная активность замещенных угольной кислоты

№ п.п	Формула	Максимальное разведение вещества, задерживающее рост микробов					
		<i>Staphylo- coccus aureus</i> N 209	<i>Mycoba- cterium</i> B <sub>8</sub>	<i>Bacterium coli</i>	<i>Fusarium avenaceum</i>	<i>Mycor plumbeum</i>	<i>Candida albicans</i>
Карбонаты и карбонаттионы (I—II)							
1	$C_2H_5OCOOC_6H_4NO_2 \cdot n$	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	$1:5 \cdot 10^3$	$1:5 \cdot 10^3$	—
2	$(n-NO_2C_6H_4O)_2CS$	$1:5 \cdot 10^3$	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
Эфиры карбаминовой кислоты (III)							
3		—	—	—	—	—	—
4		—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
5		—	—	$1:5 \cdot 10^3$	$1:2 \cdot 10^4$	$1:5 \cdot 10^3$	—
6	$n-HOOC C_6H_4NHCOOC_6H_4NO_2 \cdot n$	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	$1:2 \cdot 10^4$	$1:5 \cdot 10^3$	$1:2 \cdot 10^4$
7	$m-NO_2C_6H_4NHCOOC_6H_4NO_2 \cdot n$	—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
Эфиры карбазиновой кислоты (IV)							
8	$C_6H_5CONHNHCOOC_6H_4NO_2 \cdot n$	—	—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—
9		—	—	—	—	—	—

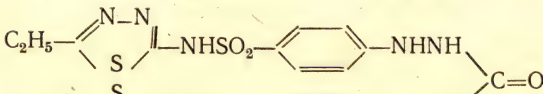
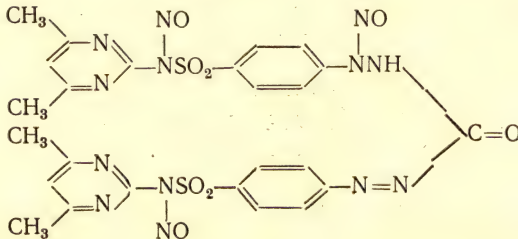
### 1,3-Дизамещенные мочевины (V)

10	$(n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH})_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—
11	$(o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH})_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—
12	$(n\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH})_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—
13	$[2,5\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}]_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—
14	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \end{array} \text{—CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n$	—	—	—	—	—	—
15	$(n\text{-HOOC C}_6\text{H}_4\text{NH})_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—

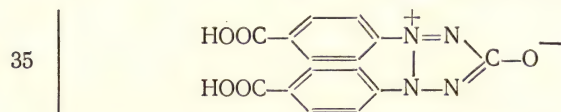
### Карбогидразиды (VI)

16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHNHCONHNH}_2$	—	—	—	—	—	—
17	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNHCONHNH}_2$	—	—	—	—	—	—
18	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNHCONHNHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}n$	—	—	—	—	—	—
19	$[3,4\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHNH}]_2\text{CO}$	—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	$1:2 \cdot 10^4$
20	$(o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{NHNH})_2\text{CO}$	—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
21	$(n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNH})_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—
22	$(n\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NHNH})_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—
23	$(n\text{-HOOC C}_6\text{H}_4\text{NHNH})_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—
24	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNHCONHNHCOC}_6\text{H}_5$	—	—	—	—	—	—
25	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHNHCONHNHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2\text{-}n$	—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
26	$(\text{NCCH}_2\text{CONHNH})_2\text{CO}$	—	—	—	—	—	—



№ п.п	Формула	Максимальное разведение вещества, задерживающее рост микробов					
		<i>Staphylo- coccus aureus</i> N 209	<i>Mycoba- cterium</i> B <sub>3</sub>	<i>Bacterium coli</i>	<i>Fusarium avenaceum</i>	<i>Mycor plumbeum</i>	<i>Candida albicans</i>
Карбазоны (X)							
27	$C_6H_5NHNHCON=NC_6H_4NO_2-n$	1:5·10 <sup>3</sup>	—	—	1:5·10 <sup>3</sup>	—	—
28	$n-HOOC C_6H_4NHNHCON=NC_6H_4COOH-n$	—	—	—	—	—	—
29	$4-H-C_4H_9OC_6H_4NHNHCON=NC_6H_4OC_4H_9-H-4$	—	—	—	1:2·10 <sup>4</sup>	—	1:2·10 <sup>4</sup>
30		—	—	—	1:5·10 <sup>3</sup>	—	—
31	$n-HOOC C_6H_4NNHCON=NC_6H_4COOH-n$ NO	—	—	—	1:5·10 <sup>3</sup>	—	—
32		—	—	—	—	—	—

33	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5-\text{N}=\text{N}-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{HNSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{NO})\text{NH}-\text{C}=\text{O} \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{N}=\text{N}-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{HNSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{N}-\text{C}=\text{O} \end{array}$	—	—	—	—	—	—
34	$\begin{array}{c} 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHNHCN}=\text{NC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{-2,4} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	$1:5 \cdot 10^4$	$1:2 \cdot 10^4$	—	$1:5 \cdot 10^3$	$1:5 \cdot 10^3$	—

2,3-ди-(*n*-карбоксифенил)-тетразолийбетаин (XI)

## Изокарбогидразиды (VII)

36	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \\ 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \end{array}$	$1:5 \cdot 10^3$	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
37	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \\ n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \end{array}$	—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
38	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \\ n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \end{array}$	—	—	—	—	—	—
39	$\begin{array}{c} n\text{-NaSO}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \\ n\text{-NaSO}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \end{array}$	—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
40	$\begin{array}{c} n\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \\ n\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \end{array}$	—	—	—	$1:5 \cdot 10^3$	—	—
41	$\begin{array}{c} n\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \\ \text{N}=\text{C}_6\text{H}_4-\text{CONHNH}-\text{C}=\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n \end{array}$	$1:5 \cdot 10^3$	—	$1:5 \cdot 10$	$1:5 \cdot 10$	—	—



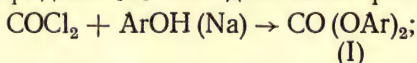
№ п.п	Формула	Максимальное разведение вещества, задерживающее рост микробов					
		<i>Staphylo- coccus aureus</i> N 209	<i>Mycoba- cterium</i> B <sub>3</sub>	<i>Bacterium coli</i>	<i>Fusarium avenaceum</i>	<i>Mycor plumbeum</i>	<i>Candida albicans</i>
1,5 - Дифенил - 3 - арилоксиформазаны (VIII)							
42	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}-\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n$	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	1 : 2 · 10 <sup>4</sup>	—	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	—	—
43	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}-\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl-}n$	—	—	—	—	—	—
44	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}-\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2\text{-}n$	—	—	—	—	—	—
1,5 - Дифенил - 3 - арилтиоформазаны (IX)							
45	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}-\text{SC}_6\text{H}_4\text{COOH-}n$	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	—	—	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	—
46	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}-\text{SC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2\text{-}n$	—	—	—	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	—
47	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}-\text{SC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{-}2,4$	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	—	—	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	—
48	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}-\text{SC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n$	—	—	—	1 : 2 · 10 <sup>4</sup>	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	—
49	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{H} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}-\text{SC}_6\text{H}_4\text{Cl-}n$	—	—	1 : 2 · 10 <sup>4</sup>	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	1 : 5 · 10 <sup>3</sup>	—

Примечание: « — » — антимикробное действие не обнаружено.

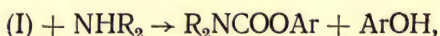
его замещенные) — широко известны как ценные физиологически активные соединения.

Представляло интерес проследить за изменением антимикробной активности замещенных угольной кислоты по мере перехода от одного типа ее производных к другому. С этой целью синтезированы диарилкарбонаты (I) и карбонаттионы (II), ариловые эфиры карбаминовой (III) и карбазиновой (IV) кислот, 1,3-дизамещенные мочевины (V), замещенные карбогидразида (VI), изокарбогидразида (VII), продукты их окисления — 1,5-диарил-3-арилоксиформазаны (VIII) и 1,5-диарил-3-арилтиоформазаны (IX), карбазоны и тиокарбазоны (X).

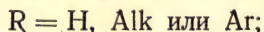
Карбонаты (I) получали взаимодействием фосгена с фенолами в присутствии пиридина [1] или действием фосгена на феноляты



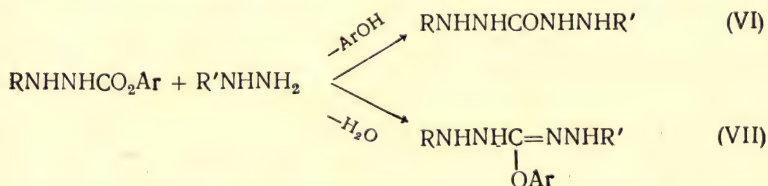
эфиры карбаминовой кислоты (III) — аммонолизом диарилкарбонатов [2]



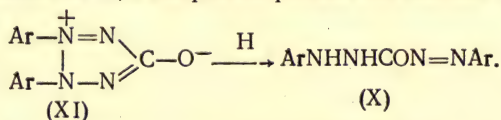
где



эфиры карбазиновой кислоты (IV) — гидразинолизом диарилкарбонатов (I) по схеме, аналогичной вышеприведенной [3]; N, N'-замещенные мочевины — аммонолизом эфиров (III) или карбонатов (I) аминами [4]. Производные карбогидразида (VI) и изокарбогидразида (VII) получены из ариловых эфиров карбазиновой кислоты (IV) и замещенных гидразина [5]



или восстановлением 2,3-диарилтетразолийбетаинов (XI) [6]



Антимикробная активность синтезированных препаратов (таблица) была испытана на некоторых видах грамположительных (*Staphylococcus aureus* 209, *Mycobacterium B<sub>5</sub>*) и грамотрицательных (*Bacterium coli*) микроорганизмов, некоторых видах плесневых грибов (*Fusarium avenaceum*, *Mucor plumbeum*) и дрожжеподобном грибе (*Candida albicans*) обычными методами серийных разведений на жидких питательных средах, подобранных для каждого из тест-микробов.



Следует отметить, что не всегда удавалось точно учесть концентрации, при которых проявлялась антимикробная активность, из-за неполной растворимости отдельных препаратов в растворителе (вода, водно-спиртовые и бикарбонатные водные растворы, соед. № 14, 15, 30, 31, 33, 35). Однако полученные данные позволяют сделать некоторые выводы о связи антимикробного действия со строением замещенных угольной кислоты. Как видно из таблицы, в подавляющем большинстве случаев исследованные замещенные угольной кислоты оказались мало активными ко всем вышеперечисленным тест-микробам. Антимикробный эффект у активных производных проявлялся при разведении  $5 \cdot 10^{-3}$  и лишь у отдельных веществ (№ 5, 6, 19, 29, 34, 42, 49) — при разведении до  $2-5 \cdot 10^{-4}$ . Из 49 соединений активность отмечена у 25 препаратов. Наибольшая чувствительность к производным угольной кислоты (I—X) наблюдалась у грибка *Fusarium avenaceum*, наименьшая — у *Mycobacterium B<sub>5</sub>* (№ 34, 42) и *Candida albicans* (№ 6, 19, 29). По этой чувствительности исследованные микробные тесты можно расположить в ряд: *Fusarium avenaceum* > *Mycor plumbeum* > *Staphylococcus aureus* 209 > *Bacterium coli* > *Candida albicans* > *Mycobacterium B<sub>5</sub>*.

Среди указанных производных (I—X) наиболее широкий спектр антимикробной активности отмечается у *n*-нитрофениловых эфиров карбаминовой кислоты (карбаматы III) и карбонатов (I, II). У них выражены фунгицидное действие и угнетение грамотрицательных бактерий (*Bacterium coli*). Замена ароксильной группы в карбонате на алкоксиариламинную группу снимает полностью антимикробное действие (ср. карбаматы № 3—7 с мочевидами № 10—15). Введение иминогрупп между арильными остатками и N, N'-атомами мочевины приводит к появлению фунгицидной активности лишь у отдельных производных, образующихся при этом карбогидразидов (№ 16—26). Но в продуктах окисления карбогидразидов — в карбазонах (X) — это действие обнаруживается чаще. Их тиоаналог (тиокарбазон № 34) оказывает как фунгицидное, так и антибактериальное действие на грамположительные бактерии. Полное окисление 1,5-ди-(*n*-карбоксифенил)-карбогидразида до тетразолийбетаина приводит к появлению фунгицидного действия (ср. между собой соед. № 23, 28, 35). Арилирование ими�ольных и ими́дотиольных форм карбогидразидов (VI) и карбазонов (X) вызывает появление четкого фунгицидного действия у соответствующих продуктов О- или S-арилирования, т. е. у изокарбогидразидов (№ 36—41), у арилокси-(VIII) и ариλιοформазанов (IX) (№ 42—49); при этом отмечаются отдельные случаи антимикробного эффекта на грамположительных бактериях (№ 36, 42, 45, 47).

## Выводы

Установлено, что производные угольной кислоты — карбонаты, карбаматы, эфиры карбазиновой кислоты, ди-(алкоксиарил)-мочевины, карбагидразиды, карбазоны, их тиоаналоги и продукты О-

или S-арилирования (изокарбогидразиды, арилокси- и арилтиоформазаны) — проявляют незначительное фунгицидное действие ( $5 \cdot 10^{-3}$ — $2$ — $5 \cdot 10^{-4}$ ), а отдельные препараты—такое же антибактериальное действие на грамположительные и реже на грамотрицательные бактерии. Ко всем вышеуказанным типам производных угольной кислоты, за исключением алкоксиирилмочевин, наиболее чувствительным оказался грибок *Fusarium avenaceum*, наименее чувствительным — *Mycobacterium B<sub>5</sub>*.

## Литература

1. Несынов Е. П., Пелькис П. С.— ЖОХ, 1962, **32**, 4004.
2. Несынов Е. П., Пелькис П. С.— ЖОХ, 1964, **34**, 3467.
3. Несынов Е. П., Пелькис П. С.— ЖОрХ, 1967, **3**, 865.
4. Несынов Е. П., Пелькис П. С.— ЖОХ, 1964, **34**, 3469.
5. Несынов Е. П., Пелькис П. С.— ЖОрХ, 1968, **4**, 837.
6. Несынов Е. П., Пелькис П. С.— ЖОХ, 1964, **34**, 2672.

## ПАТОЛОГОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ 1-НАФТИЛ-N-МЕТИЛКАРБАМАТОМ (СЕВИНОМ)

**М. Б. Раппопорт, В. С. Яким**

(Киевский институт гигиены труда и профзаболеваний)

Химический метод борьбы с вредителями растений занимает одно из ведущих мест в сельскохозяйственной практике. В последнее время с этой целью успешно применяются производные карбаминовой кислоты. Одним из наиболее перспективных инсектицидов этой группы веществ является 1-нафтил-N-метилкарбамат (севин).

По сравнению с некоторыми хлор- и фосфорорганическими инсектицидами севин менее токсичен для теплокровных животных, однако и он при поступлении в организм через желудочно-кишечный тракт, органы дыхания, кожу в значительных дозах может вызывать интоксикацию и гибель животных.

В литературе имеются сведения о том, что в результате поступления севина в организм теплокровных животных наступают патологоморфологические изменения, характеризующиеся полнокровием внутренних органов, паренхиматозной дистрофией печени, набуханием эпителия извитых канальцев почек, утолщением межальвеолярных перегородок и очаговым воспалением легких [1—3]. Однако в указанных работах отражены морфологические изменения в органах при одном каком-либо способе введения ядохимиката.

Для более полного изучения возможных изменений, происходящих в организме животных при различных путях поступления



севина, нами наряду с изучением биохимических и физиологических показателей проведены также гистологические исследования паренхиматозных органов.

Исследовали изменения сердца, легких, печени и почек животных, погибших или убитых после однократного воздействия севина пер ос и через дыхательные пути. Исследования были проведены на 26 белых крысах и 5 кошках. Крысам препарат вводили в желудок однократно в дозах 500, 800 и 1000 мг/кг и многократно, в течение шести месяцев — 144,2, 72,1 и 36 мк/кг, т. е.  $\frac{1}{5}$ ,  $\frac{1}{10}$  и  $\frac{1}{20}$  ЛД<sub>50</sub>.

Кошек подвергали воздействию севина через дыхательные пути в концентрациях от 0,016 до 0,063 мг на 1 л воздуха.

При однократном введении севина в желудок через 5—10 мин наступало угнетение животных, затем — одышка, тремор, фибриллярное подергивание мышц, судороги. Большинство животных погибало во время судорожного приступа. В хронических опытах при многократном введении севина в указанных выше дозах признаков отравления у животных не отмечалось, однако активность холинэстеразы внутренних органов к концу опыта была значительно снижена.

При гистологическом исследовании внутренних органов крыс после однократного перорального введения севина были выявлены четкие морфологические изменения. У всех животных отмечено выраженное венозное полнокровие органов. В мышце сердца наблюдалось набухание стенок мелких сосудов, отек и разволокнение, а в некоторых случаях и мелкие кровоизлияния в межуточной ткани. В легких всех подопытных животных — расширение просветов многих альвеол, участки ателектаза и набухание межалвеолярных перегородок; в печени — очаговое набухание печеночных клеток и межуточной ткани. В отдельных случаях отмечалось увеличение размеров пространств Диссе и очаги некробиоза. В почках обнаружено венозное полнокровие, резко выраженное в мозговом слое органа, а также очаги кровоизлияний, набухание эндотелия сосудов и эпителия извитых канальцев.

При гистологическом исследовании внутренних органов у крыс, подвергавшихся многократному пероральному воздействию севин, в сердечной мышце у всех животных обнаружено полнокровие. Стенки мелких сосудов утолщены. На ограниченных участках видно набухание мышечных волокон. У животных, получивших севин в дозе  $\frac{1}{5}$  ЛД<sub>50</sub>, вокруг сосудов отмечалось скопление вытянутых веретенообразных и гистиоцитарных клеточных элементов. В легких отмечали венозное полнокровие. У большинства животных стенки бронхов утолщены. Просветы некоторых бронхов расширены. Межалвеолярные перегородки местами утолщены, большинство обычных размеров или тонкие (рис. 1). Почти у всех крыс отмечали очаговую эмфизему, у других — ателектаз. Перибронхиальные лимфатические узлы слегка увеличены. При введении  $\frac{1}{5}$  ЛД<sub>50</sub> севина

вокруг бронхов и сосудов появлялись скопления лимфоидных гистиоцитарных клеток. В просвете более крупных бронхов обнаруживали слизь, содержащую клетки слущенного эпителия и лимфоциты.

В печени наряду с выраженным венозным полнокровием в ряде случаев вокруг сосудов видны скопления лимфоидных элементов. В цитоплазме печеночных клеток наблюдалась оксифильная зернистость, а у некоторых животных зернистая дистрофия сочеталась с жировой инфильтрацией клеток печени (рис. 2).

В почках изменения выражались в полнокровии, набухании эпителия извитых канальцев и эндотелия артериальных клубочков. В отдельных случаях отмечены очаги разрастания соединительнотканых клеток в межуточной ткани органа (рис. 3).

У кошек, которые подвергались ингаляционному воздействию дуста севина, в легких отмечалось выраженное венозное полнокровие. Стенки бронхов утолщены. В просвете бронхов среднего размера видна слизь, клетки слущенного эпителия, лимфоциты и единичные лейкоциты. У ряда животных вокруг бронхов обнаружено разрастание соединительной ткани. Межальвеолярные перегородки местами утолщены, в других местах они истончены и разорваны. На отдельных участках отмечалось эмфизематозное расширение, на других — ателектаз легкого. Эти участки расположены преимущественно субплеврально. Стенки мелких сосудов утолщены, а их просветы значительно сужены.

В мышце сердца отмечено очаговое набухание мышечных волокон. В некоторых местах мышечные волокна окрасились интенсивно, в других они едва восприняли окраску. На ограниченных участках волокна окрасились базофильно, здесь они плотно прилегают друг к другу, как бы вытесняя межуточную ткань. Все это свидетельствует о наличии дистрофии мышечных волокон сердца.

В почках наблюдали умеренно выраженное венозное полнокровие. На некоторых участках — набухание эпителия извитых канальцев и увеличение их размеров. Кое-где в результате набухания клеток ядра расположены эксцентрично. Некоторые из клубочков увеличены в размерах и полностью заполняют капсулу Шумлян-ского. У части животных в эпителии канальцев цитоплазма вакуолизирована (след жировой дистрофии). Размеры этих клеток увеличены. Просветы канальцев узкие.

В печени у всех животных отмечено застойное полнокровие. Во многих местах определялось набухание и увеличение клеток. Наиболее часто набухшие клетки находили на периферии долек. Иногда в межтрабекулярной и междольковой соединительной тканях были видны скопления из лимфоидных и гистиоцитарных клеток.

Таким образом, при остром отравлении севином в больших дозах наблюдается расстройство кровообращения в легких и других органах, распространенное венозное полнокровие и кровоизлияния.



В результате указанных изменений нарушается газообмен в легких, наступает кислородное голодание. Об этом свидетельствует не только одышка, отмеченная в клинике отравления севинном, но и обширные участки эмфизематозного расширения легких, которые следует рассматривать как результат непомерно сильной вентиляции органа.

В результате венозного полнокровия у животных (погибших не в первый, а в последующие дни после затравки) развивается отек межуточной ткани сердца и печени, иногда появляются очаги набухания клеток печени и эпителия извитых канальцев почек. Изменения в клетках печени и почек указывают на начало нарушения белкового обмена. Следует подчеркнуть, что степень морфологических изменений зависела от величины вводимых доз.

Резюмируя полученные данные, можно отметить, что многократное ежедневное введение севина в течение шести месяцев вызывает в органах подопытных животных ряд морфологических изменений. Кроме нарушений в гемодинамике, выражавшихся в венозном полнокровии, отмечены сосудистые изменения. Наиболее часто выявляли набухание стенок мелких сосудов, вокруг которых скопились гистиоциты, вытянутые соединительнотканые клетки. В легких наблюдали утолщение стенок бронхов и разрастание соединительной ткани вокруг них, участки эмфиземы и ателектаза.

В паренхиматозных органах найдены признаки белковой дистрофии, выраженные значительно и более распространенные, чем при остром отравлении севинном. У единичных животных обнаружена жировая инфильтрация печени. Сравнительно редко встречались очаги некробиоза в печени и почках. В межуточной ткани паренхиматозных органов отмечены очаги пролиферации соединительнотканых клеток.

Морфологические изменения свидетельствуют о том, что севин вызывает приобретаемое нарушение белкового, а также жирового обмена. Однако это нарушение обратимое.

Интересно отметить, что в печени и в почках, где были выраженные гистологические изменения, мы определили наибольшее угнетение активности холинэстеразы. При химическом исследовании в этих же органах найдено значительное количество севина и его метаболитов.

Следовательно, существует взаимосвязь между количеством введившегося препарата, биохимическими, гистохимическими и патоморфологическими изменениями в этих органах.

## **Выводы**

Однократное введение севина в дозах 500—1000 мг/кг вызывает в организме подопытных животных острые расстройства кровообращения и белковую дистрофию в паренхиматозных органах. Степень выраженности указанных изменений зависит от дозы.

Многократное ежедневное введение севина в течение шести

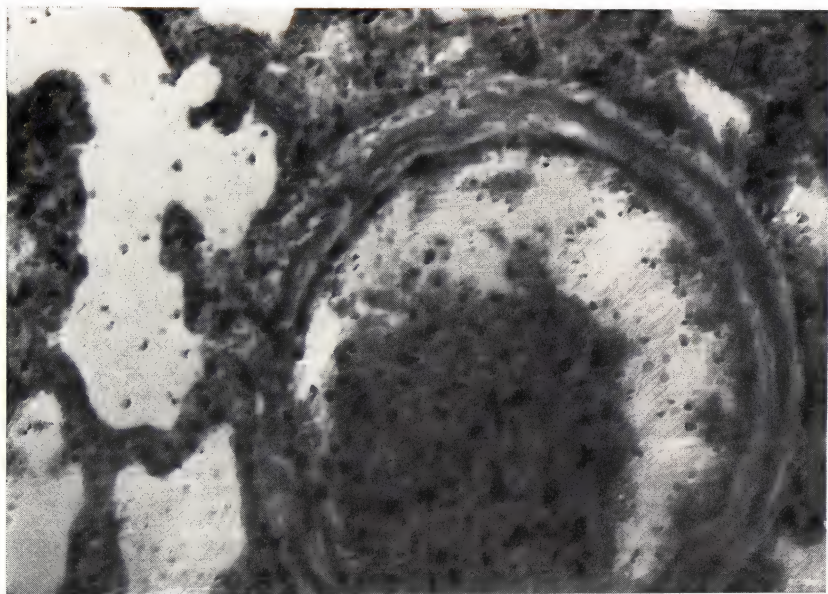


Рис. 1. Полнокровие и эмфизематозное расширение альвеол в легких при многократном введении севина. Окраска гематоксилин-эозином ( $\times 400$ ).

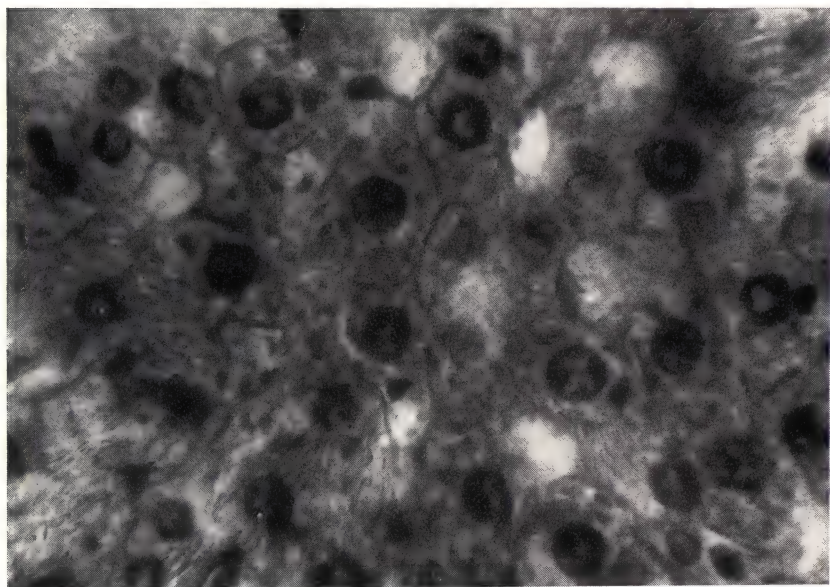


Рис. 2. Жировая инфильтрация печени при многократном введении севина в желудок. Окраска гематоксилин-эозином ( $\times 400$ ).



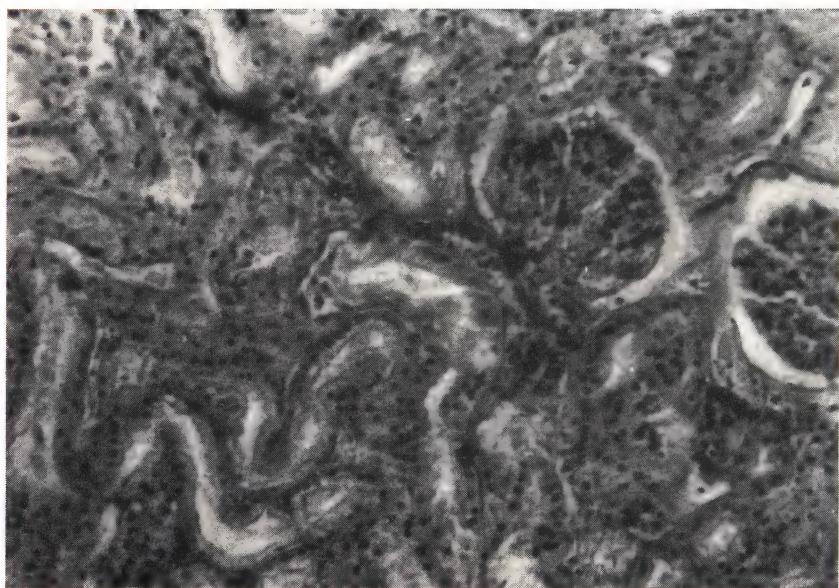


Рис. 3. Набухание эпителия извитых канальцев почки при многократном поступлении севина в организм. Окраска гематоксилин-эозином ( $\times 240$ ).

месяцев в дозах  $1/5$ ,  $1/10$  и  $1/20$  ЛД<sub>50</sub> вызывает в организме животных ряд сосудистых, гемодинамических, дистрофических и некробиотических изменений.

Установлена связь между количеством вводимого препарата и биохимическими и патоморфологическими изменениями.

## Литература

1. Маковская Е. И., Раппопорт М. Б., Пинчук В. Г., Бычева Т. П.— В кн.: Гигиена и физиология труда, производственная токсикология, клиника профзаболеваний. Госмедиздат, К., 1963.
2. Морейнис Ю. А., Эстрин И. М.— Врачебное дело, 1963, 1.
3. Carpenter C. P., Weil C. S., Palm P. E., Woodside M. W., Nair J. H., Smyth H. F.— J. Agric. and Food Chem., 1961, 9, 1.

### О ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ АРИЛ- И АЛКИЛ-(2,6-ДИНИТРО-4-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛОВЫХ)-ЭФИРОВ

**Б. Ф. Маличенко, Е. М. Левченко,  
Н. А. Маличенко, Г. И. Алябьева,  
Е. А. Шомова, Л. М. Ягупольский**  
(Институт органической химии АН УССР)

Нитросоединения бензольного ряда, содержащие трифторметильную группу, представляют интерес для борьбы с болезнями растений. Выдан патент на применение в качестве фунгицидов алкил-(2-нитро-5-трифторметилфениловых)-эфиров [2]. В последних нитрогруппа находится в *пара*-положении по отношению к трифторметильной группе.

Интересно было изучить фунгицидную активность веществ, у которых трифторметильная группа находится в *мета*-положении по отношению к нитрогруппам. В качестве таких препаратов были исследованы некоторые арил- и алкил-(2,6-динитро-4-трифторметилфениловые)-эфиры, описанные нами ранее [1]. Первичные физиологические испытания проведены на прорастающих спорах фитоторы картофеля (таблица).

Из данных, приведенных в таблице, видно, что фунгицидная активность в значительной степени зависит от природы алкильного или арильного радикала. Особенно наглядно эту зависимость можно проследить в ряду алкил-(2,6-динитро-4-трифторметилфениловых)-эфиров. Метил- (№ 1), этил- (№ 2) и *n*-пропилпроизводное (№ 3) фунгицидной активностью не обладают. Она в заметной степени проявляется лишь у соединения № 4, содержащего *n*-бутильный радикал. Если высший алкильный радикал имеет разветвленное строение, фунгицидная активность резко возрастает, препараты № 5 и 6, содержащие соответственно изобутильный и изоамильный



радикалы, по активности значительно превосходят все испытанные соединения и применявшуюся для контроля бургундскую жидкость.

Активность арил-(2,6-динитро-4-трифторметилфениловых)-эфиров зависит также от природы фенильного радикала. Наименьшей активностью обладает соединение № 7, у которого имеется незамещенный фенильный радикал. При введении в последний заместителей в *para*-положение активность соединения несколько повышается.

**Фунгицидная активность некоторых арил- и алкил-(2, 6-динитро-4-трифторметилфениловых)-эфиров для спор фитотторы картофеля**

№ п. п.	Соединение	Подавление роста спор фитотторы (в %) при различных концентрациях испытуемых соединений				
		0,00001%	0,0001%	0,001%	0,01%	0,1%
1	Метил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	0	0	0	0	0
2	Этил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	0	0	0	0	0
3	<i>n</i> -Пропил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	0	0	0	0	0
4	<i>n</i> -Бутил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	0	0	100	100	100
5	Изобутил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	100	100	100	100	100
6	Изоамил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	100	100	100	100	100
7	Фенил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	0	0	0	100	100
8	Фенил- (2,6-динитро-4-трифторметилфенил)-сульфид	0	0	0	100	100
9	<i>n</i> -Хлорфенил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	0	0	100	100	100
10	<i>n</i> -Толил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловый)-эфир	0	0	100	100	100

тся. Препараты № 9 и 10 обладают большей активностью, чем вещество № 7. Однако это увеличение активности незначительное и не зависит от химического характера введенных заместителей. Действительно, электроноакцепторный атом хлора и электронодонорная метильная группа вызывают одинаковое повышение активности этих соединений.

Фунгицидная активность не зависит также от того, каким образом связаны между собой фенильные ядра — через атом кисло-

рода или через серу. Препараты № 7 и 8 имеют одинаковую активность.

Следует отметить, что соединения № 5 и 6, обладая высокой фунгицидной активностью, совершенно безвредны как для однодольных, так и для двудольных растений.

### Экспериментальная часть

Первичные физиологические испытания проведены по следующей методике. На предметном стекле восковым карандашом наводили две окружности диаметром 1 см. В каждую окружность наносили по 0,05 мл ацетонового раствора испытуемого препарата в концентрации 0,1—0,00001%. После испарения ацетона в эту же окружность добавляли по 0,05 мл суспензии спор фитотрофы картофеля (*Phytophthora infestans* DB). Препарат, а затем суспензию спор размазывали по всей окружности. Все стекла с нанесенными на них спорами помещали во влажные камеры (чашки Петри) на 24 ч. Учет подавления роста спор проводили под микроскопом. Концентрации препарата, вызывающие полное подавление роста спор, принимаются как фунгитоксичные для данного вида гриба.

### Выводы

Изучена фунгицидная активность некоторых арил- и алкил-(2,6-динитро-4-трифторметилфениловых)-эфиров. Установлено, что наивысшей активностью обладают изобутил- и изоамил-(2,6-динитро-4-трифторметилфениловые)-эфиры.

### Литература

1. Маличенко Б. Ф., Левченко Е. М., Ягупольский Л. М.—УХЖ, 1967, 33, 1273.
2. Пат. США 3034956; РЖХим., 1964, 1Н305.

### О ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИНИТРО- $\alpha$ , $\alpha$ -ТРИФТОР-о и $n$ -ТОЛУИДИНА

Б. Ф. Маличенко, Е. М. Левченко,  
Н. А. Маличенко, Г. И. Алябьева,  
Е. А. Шомова, Л. М. Ягупольский  
(Институт органической химии АН УССР)

Ароматические нитросоединения, содержащие атомы фтора, представляют интерес для борьбы с болезнями растений. Выдан патент [2] на применение в качестве фун-



гицидов  $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-4-нитро-*m*-крезола, его солей и эфиров. В этом препарате нитрогруппа находится в *para*-положении по отношению к трифторметильной группе. Исследована фунгицидная активность соединений, у которых нитрогруппы находятся в *орто*- и *para*-положении к атому фтора [3].

**Фунгицидная активность некоторых производных динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-*o*- и *p*-толуидина**

№ п.п	Соединение	Подавление роста спор фитотрофы (в %) при различных концентрациях испытуемых соединений				
		0,00001 %	0,0001 %	0,001 %	0,01 %	0,1 %
1	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор- <i>p</i> -толуидин	100	100	100	100	100
2	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N-этил- <i>p</i> -толуидин	0	0	100	100	100
3	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N-бутил- <i>p</i> -толуидин	0	0	0	0	0
4	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N-( $\beta$ -оксиэтил)- <i>p</i> -толуидин	0	0	0	0	0
5	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N, N-диметил- <i>p</i> -толуидин	0	0	0	0	0
6	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N, N-диэтил- <i>p</i> -толуидин	0	0	0	0	0
7	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N, N-ди- <i>n</i> -пропил- <i>p</i> -толуидин	0	0	0	0	100
8	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N, N-ди- <i>n</i> -бутил- <i>p</i> -толуидин	0	0	0	0	0
9	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N, N-диизобутил- <i>p</i> -толуидин	0	0	0	0	0
10	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N, N-диизоамил- <i>p</i> -толуидин	0	0	0	0	0
11	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N, N-ди( $\beta$ -оксиэтил)- <i>p</i> -толуидин	100	100	100	100	100
12	2,4-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N, N-диэтил- <i>o</i> -толуидин	0	0	0	100	100
13	N-(2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор- <i>p</i> -толил)-пиперидин	100	100	100	100	100
14	2,6-Динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-N-фенил- <i>p</i> -толуидин	0	100	100	100	100
15	2,4,6-Тринитро-N-этиланилин	0	0	0	0	0
16	2,4,6-Тринитро-N,N-диэтил-анилин	100	100	100	100	100

Интересно было изучить фунгицидную активность веществ, у которых трифторметильная группа находится в *meta*-положении по отношению к нитрогруппам. С этой целью были выбраны некоторые производные динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-*o*- и *p*-толуидина, описанные нами ранее [1], и проведены первичные физиологические испытания на прорастающих спорах фитотрофы картофеля и томатов (таблица). Из таблицы видно, что фунгицидная активность произ-

водных динитро- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуидина зависит от количества и природы заместителей при атоме азота и от взаимного расположения трифторметильной и алкиламиногруппы. Препарат №1, содержащий незамещенную аминогруппу, обладает высокой фунгицидной активностью. Последняя уменьшается в ряду N-алкилпроизводных по мере увеличения молекулярного веса алкильного радикала:  $1 > 2 > 3$ .

Более сложная зависимость активности от химического строения наблюдается у N,N-диалкилпроизводных динитро- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуидина. Заметной фунгицидной активностью в ряду 2,6-динитро- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-N,N-диалкил-*n*-толуидина (№ 5—10) обладает только вещество № 7. У этих соединений трифторметильная группа находится в *мета*-положении к нитрогруппам и в *пара*-положении к диалкиламиногруппе. Фунгицидная активность повышается в том случае, когда трифторметильная группа находится в *орто*-положении к диалкиламиногруппе, что видно из сравнения соединений № 6 и 12.

Весьма любопытное изменение активности наблюдается у препаратов № 2, 4, 6 и 11. Моноэтилпроизводное № 2 обладает фунгицидной активностью. При замене этильного радикала на  $\beta$ -оксиэтильный (№ 4) активность резко понижается, однако два  $\beta$ -оксиэтильных радикала (№ 11) придают препарату высокую активность. Соединение № 6, у которого с атомом азота связаны два этильных радикала, фунгицидной активностью не обладает.

Высокая фунгицидная активность обнаружена у соединений № 13 и 14, у которых с атомом азота связаны циклические заместители. Препарат № 13, содержащий остаток пиперидина, обладает большей активностью, чем вещество № 14, у которого с атомом азота связан фенильный радикал.

Были испытаны также алкил- и диалкилзамещенные тринитроанилина. У соединения № 15, которое отличается от вещества № 2 тем, что содержит вместо трифторметильной нитрогруппы, фунгицидной активности не обнаружено, тогда как у этилпроизводного № 2 она довольно велика. Обратная зависимость наблюдается при замене в неактивном соединении № 6 трифторметильной группы на нитрогруппу. Препарат № 16 имеет высокую фунгицидную активность.

Нами была изучена гербицидная активность N-алкил и N,N-диалкилпроизводных динитро- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*о*- и *п*-толуидина. Было обнаружено, что вещества № 1, 13, 14 и 16 обладают сравнительно малой гербицидной активностью по отношению к однодольным и двудольным растениям, а продукт № 11 угнетает однодольные растения. Последний представляет интерес как пестицид, у которого одновременно могут быть использованы гербицидные и фунгицидные свойства.

Первичные физиологические испытания были проведены по методике, описанной в предыдущей статье.



## Выводы

Изучена фунгицидная активность некоторых производных динитро- $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтор-*o*- и *p*-толуидина. Установлено, что фунгицидная активность этих соединений зависит от количества и природы заместителей у атома азота и от взаимного расположения трифторметильной и алкиламиногрупп.

## Литература

1. Маличенко Б. Ф., Левченко Е. М., Ягупольский Л. М.—УХЖ, 1967, 33, 717.
2. Пат. США 3034956; РЖХим., 1964, 1Н305.
3. Clifford D. R., Woodcock D.—J. Chem. Soc., 1964, 4083.

## О СВЯЗИ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И ТОКСИЧНОСТЬЮ НЕКОТОРЫХ ТИОЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

И. Г. Мизюкова, В. Е. Петрунькин,  
Н. М. Лысенко

[Всесоюзный научно-исследовательский институт гигиены и токсикологии пестицидов, полимерных и пластических масс]

Известно, что зарубежный БАЛ (2,3-димеркаптопропанол) [15, 16] и отечественный унитиол (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия) [1—4] являются тиоловыми соединениями и успешно применяются в качестве антидотов при лечении отравлений, вызванных мышьяк- и металлсодержащими веществами. Имеются также данные о лечебных свойствах димеркаптоянтарной кислоты при указанных интоксикациях [5]. В последние годы впервые предложено противоядие мышьяковистого водорода — 2,3-димеркаптопропил-*n*-толилсульфид — получившее название антарсин, а затем — мекаптив [6, 7, 12].

Следует указать, что созданию таких антидотов, как унитиол и антарсин, которые были предложены Киевским научно-исследовательским институтом фармакологии и токсикологии, предшествовали синтез и изучение целого ряда тиолов различных типов, отличающихся между собой как по химическому строению, так и по физико-химическим свойствам.

При оценке практической пригодности любого лечебного препарата важное значение придается степени его токсичности. В связи с этим представляло интерес установить характер влияния определенных структурных изменений в молекуле тиоловых соединений на их токсичность.

Для этой цели были взяты две группы тиоловых соединений: димеркаптоалкансульфонатриевые соли, представителем которых является унитиол (табл. 1), и димеркаптопропилариловые эфиры и тиоэфиры, представителем которых является антарсин (табл. 2). Указанные соединения характеризуются наличием димеркаптопропильной или димеркаптоизопротильной группы, связанной в большинстве случаев через гетероатом (O, S, аминный азот) с группой лиофильного либо лиофобного характера ( $\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ ).

Таблица 1

**Токсичность меркаптоалкансульфонатриевых солей**

№ препа- рата	R	ЛД <sub>100</sub> , мг/кг	По Миллеру и Тейнтеру			МПД, мг/кг	Литерату- ра
			ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Стан- дарт- ная ошиб- ка	Доверитель- ные границы		
HSCH <sub>2</sub> CHSHCH <sub>2</sub> RSO <sub>3</sub> Na							
1	—	2000	850	± 91	663÷1036	300	[1—4, 8]
2	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1500	1100	± 145	1411÷7889	500	[8, 9]
3	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1300	980	± 105	753÷1246	500	[8, 9]
4	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1500	880	—	—	500	[8, 9]
5	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1500	650	± 138	341÷958	300	[8, 13]
6	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na	2300	1700	± 227	1241÷2186	900	[8, 13]
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>						
(HSCH <sub>2</sub> )CHRSO <sub>3</sub> Na							
7	—	1300	575	± 55	460÷689	300	[8, 9]
8	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1000	530	± 83	345÷714	300	[8, 9]
9	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1000	820	—	—	300	[8, 9]
HSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na							
10	—	1700	1100	± 186	690÷1509	500	[1, 8]

Дитиолы, содержащие сульфонатриевую группу, — бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. Димеркаптопропиловые и димеркаптоизопротильные эфиры и тиоэфиры — маслообразные вещества, практически нерастворимые в воде, хорошо растворяются в растительных маслах и неполярных органических растворителях.

Вещества обеих групп, содержащие димеркаптопропильную группу, получали известными методами, в основе которых лежит реакция замещения атомов брома или хлора на меркаптогруппы. Изомерные им препараты (т. е. содержащие димеркаптоизопротильную группу) синтезированы разложением сулемой соответствующих производных 1,3-дитиана [3, 6, 9—13].

Токсичность тиолов изучали на белых крысах, при этом определяли ЛД<sub>100</sub>, ЛД<sub>50</sub>, МПД (максимально переносимую дозу) и зону токсического действия [8].



Анализ данных, приведенных в табл. 1 и 2, показывает, что как водорастворимые, так и липоидотропные тиолы, в том числе моно- и дитиолы, представляют собой малотоксичные соединения. Так, ЛД<sub>100</sub> этих препаратов лежит в пределах 1000—7000 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> составляет 530—3000 мг/кг (для антарсина она равна 5500 мг/кг), тогда как для БАЛа — всего 103 мг/кг [14]. Максимально переносимая доза большинства приведенных меркаптосоединений — 300—500 мг/кг.

Таблица 2

Токсичность димеркаптопропилариловых эфиров, тиозэфиров и их аналогов

№ препа- рата	X	R	По Миллеру и Тейнеру			МПД, мг/кг	Литература	
			ЛД <sub>100</sub> , мг/кг	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Стан- дарт- ная ошиб- ка			Доверитель- ные границы
HSCH <sub>2</sub> CHSHCH <sub>2</sub> XC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R								
11	—	H	2000	900	± 166	548÷1251	300	[12]
12	S	H	4500	3000	± 290	2400÷3600	1500	[12]
13	S	CH <sub>3</sub> - <i>n</i>	7000	5500	± 584	3302÷6698	3000	[6, 7, 12]
14	SCH <sub>2</sub>	H	3500	2100	± 309	1438÷2761	1000	[12]
(HSCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHXC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R								
15	S	H	3500	2000	± 266	1437÷2562	1000	[12]
16	S	CH <sub>3</sub> - <i>n</i>	3500	2300	± 202	1903÷2696	500	[12]
17	O	H	4500	3500	± 364	2640÷4260	2000	[12]
18	O	CH <sub>3</sub> - <i>o</i>	3500	2500	± 318	1840÷3160	1000	[12]
19	SCH <sub>2</sub>	H	3000	1600	± 238	1102÷2097	500	[12]
20	O	OH- <i>n</i>	2000	1100	± 222	597÷1602	500	[12]
21	S	COOH- <i>o</i>	2000	1200	± 204	751÷1649	500	[13]
22	O	COOH- <i>o</i>	2500	1500	± 236	994÷2005	500	[13]
23	O	OCH <sub>3</sub> - <i>o</i>	2500	1250	± 218	783÷1716	500	[12]
HSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> - <i>n</i>								
24	—	—	3000	1700	± 355	896÷2503	1000	[12]

На степень токсичности тиолов указанных типов заметно влияет пространственное расположение SH-групп, а не их количество. Например, β-дитиолы оказались несколько более токсичными, чем соответствующие α-дитиолы, а токсичность монотиолов существенно не отличается от токсичности соответствующих дитиолов.

Незначительная токсичность меркаптоалкансульфонатриевых солей, по-видимому, обусловлена наличием в их молекуле электроотрицательной группы SO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Препарат № 6, содержащий две сульфогруппы и третичный аминный азот, оказался наименее токсичным среди других тиолов данного ряда (табл. 1).

Преимущество унитиола по сравнению с его аналогами состоит в том, что зона его токсического действия наиболее широкая (1700 мг/кг). Обладая подобными свойствами, унитиол наименее опасен для применения в качестве лекарственного препарата.

Большинство димеркаптопропилариловых эфиров менее токсичны, чем унитиол. Наличие ароматического кольца, эфирной либо тиоэфирной связи, а также метильной группы снижает токсичность дитиола. Среди липоидотропных меркаптосоединений данного ряда наименее токсичен антарсин. Он имеет наиболее широкую зону токсического действия (4000 мг/кг). При замене метильной группы на гидроксильную или карбоксильную (препараты № 20—22) токсичность соединений несколько повышается. Эти препараты, а также дитиол № 11, у которого отсутствует эфирная и тиоэфирная связи, по токсичности приближаются к унитиолу.

Необходимо указать, что при вычислении зоны токсического действия меркаптосоединений сохраняется та же закономерность, что и при определении других показателей токсичности. Зона токсического действия  $\beta$ -дитиолов более узкая, чем соответствующих  $\alpha$ -дитиолов. Следовательно, пространственное расположение SH-групп заметно влияет не только на токсичность, но и на зону токсического действия дитиолов.

Таким образом, из данных материалов видно, что димеркаптопропиловые эфиры и тиоэфиры липоидотропного характера еще менее токсичны, чем хорошо растворимые в воде натриевые соли димеркаптоалкансульфокислот. Это доказывает, что представление, согласно которому липоидотропные тиолы обычно более токсичны, чем водорастворимые, имеет ограниченное значение и не всегда подтверждается.

Токсичность меркаптосоединений в основном зависит от особенностей их строения. Небольшие изменения в строении тиоловых препаратов могут существенно влиять на их токсичность. При этом необходимо учитывать и физико-химические свойства тиолов, от которых в значительной мере зависит степень всасываемости меркаптосоединений в условиях организма.

Создание малотоксичных тиоловых препаратов — унитиола и антарсина — сыграло важную роль в медицинской практике при решении ряда вопросов антидотной терапии.

## Выводы

Установлено, что тиолы из группы меркаптоалкансульфонатриевых солей и димеркаптопропилариловых эфиров и тиоэфиров являются малотоксичными соединениями.

Токсичность изученных соединений зависит от особенностей их структуры, пространственного расположения SH-групп, количества сульфонатриевых групп, а также растворимости.

## Литература

1. Петрунькин В. Е. — УХЖ, 1956, 22, 789.
2. Бравер-Чернобульская Б. С., Белоножка Г. А. — В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Медгиз, К., 1959, 139.
3. Климова Л. К. — Фарм. и токсик., 1958, 21, 3, 53.



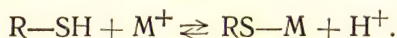
4. Черкес А. И., Луганский Н. И.— Врач. дело, 1957, 1, 1.
5. Михайлов В. А. и др. — В кн.: Общие вопросы промышленной токсикологии. (Материалы 1-й Всесоюзн. конф.). М., 1967, 124.
6. Луганский Н. И., Петрунькин В. Е., Мизюкова И. Г., Лысенко Н. М., Локанцев Д. С.—В кн.: Фармакология и токсикология. «Здоровье», К., 1964, 138.
7. Петрунькин В. Е., Лысенко Н. М.— В кн.: Тезисы докл. I конф. Укр. фармакологического общества. Тернополь, 1966, 171.
8. Мизюкова И. Г., Локанцев Д. С.— Фарм. и токсик., 1960, 23, 4, 355.
9. Петрунькин В. Е., Лысенко Н. М.— ЖОХ, 1959, 29, 309; 1961, 31, 2252; УХЖ, 1956, 22, 791.
10. Петрунькин В. Е., Портнягина В. А.— УХЖ, 1962, 28, 162.
11. Петрунькин В. Е.— В кн.: Тиоловые соединения в медицине, Медгиз, К., 1959, 7.
12. Лысенко Н. М., Петрунькин В. Е.— В кн.: Тезисы докл. IX Укр. республ. конф. по органической химии. «Наукова думка», К., 1966, 47.
13. Лысенко Н. М.— УХЖ, 1964, 30, 733.
14. Kuschinsky G., Muschöhl C.— Arch. Exper. Patol. a. Pharm. 1954, 223, 408.
15. Peters R., Stocken L., Thompson R.— Nature, 1945, 156, 616.
16. Stocken L., Thompson R.— Biochem. J., 1947, 41, 47.

## НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕБНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ 2, 3-ДИМЕРКАПТОПРОПАНСУЛЬФОНАТА НАТРИЯ (УНИТИОЛА)

**Б. М. Гурьянов**

(Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии)

При отравлениях тиоловыми ядами в качестве эффективных антидотно-лечебных средств широко применяются тиоловые соединения, и в частности, 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол) [2, 6]. Механизм антидотно-лечебного действия дитиолов заключается в том, что их сульфгидрильные группы вступают в реакцию с тиоловыми ядами, образуя нетоксичные, слабодиссоциирующие комплексы, которые выводятся из организма. Например, реакция взаимодействия SH-групп с ионами тяжелых металлов [9] протекает по схеме



Реактивные группы ферментных белков освобождаются от блокады и восстанавливается их биологическая активность. Как известно, к числу тиоловых ядов относятся соединения мышьяка и многих тяжелых металлов (ртути, кадмия, кобальта, никеля и др.). Однако до настоящего времени окончательно не решен вопрос о механизме действия свинца и роли сульфгидрильных групп тканевых белков в развитии токсического процесса при сатурнизме. Многие авторы [11, 5, 1] относят свинец к тиоловым ядам и придают большое значение действию его на функциональные SH-группы ферментных белков в патогенезе развития свинцовой интоксикации.

Для выяснения некоторых сторон биохимического механизма действия свинца интересно было изучить влияние данного яда на сульфгидрильные группы крови, так как эритроциты служат основным источником тиоловых соединений в крови [4, 8]. Сульфгидрильные группы в крови определяли в процессе свинцовой интоксикации, а также во время лечения отравления унитиолом. Для количественного определения сульфгидрильных групп использовали метод амперометрического титрования 0,001 %-ным раствором  $\text{HgCl}_2$  в физиологическом растворе [10, 31]. Расчет SH-групп проводили в микромолях на 100 мл крови.

Исследования проводили на 15 беспородных собаках. Животным в течение длительного времени (35 дней) ежедневно с пищей вводили уксуснокислый свинец в дозе 1 мл 5 %-ного раствора на 1 кг веса. На протяжении этого времени у собак развивалась типичная хроническая свинцовая интоксикация средней тяжести, критериями развития которой служили общепринятые клинические показатели (падение веса, уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина, повышение содержания ретикулоцитов, эритроцитов с базофильной зернистостью, копропорфирина и свинца в моче).

До опыта у животных дважды определяли количество SH-групп в крови. Эти показатели принимали за исходные. Они составляли в среднем 1732 мкмоль/100 мл, что согласуется с данными Соколового [7].

После развития типичной свинцовой интоксикации десяти собакам в течение 20 дней вводили подкожно 5 %-ный раствор унитиола из расчета 15 мг/кг (средняя терапевтическая доза для собак) по следующей схеме: первые пять дней дважды с 5-часовым интервалом, в последующие 15 дней однократно. Пять собак не подвергались лечению и служили контролем. Наблюдение за контрольными и опытными животными вели на протяжении 50 дней после прекращения отравления. В период отравления, лечения и наблюдения SH-группы определяли каждые пять — семь дней.

Согласно полученным данным, уже на десятый день отравления число SH-групп в крови уменьшалось до 1531 мкмоль/100 мл (на 11,7 %), в дальнейшем снижение достигало 23,4 %, а к концу периода отравления (35-й день) 28,5 % и составляло 1240 мкмоль/100 мл.

Лечение животных унитиолом постепенно повышало уровень SH-групп в крови. Так, на десятый день введения препарата количество сульфгидрильных групп в крови повысилось до 1675 мкмоль, а к концу курса лечения (20-й день) достигало исходных цифр и в дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения (30 дней) существенно не изменялось.

В то же время у контрольных собак спустя десять дней после прекращения введения свинца количество SH-групп оставалось на прежнем уровне (1247 мкмоль/100 мл) и только к 20-му дню начинало медленно увеличиваться. Однако даже к концу периода наблюдений (50-й день) содержание SH-групп в крови у контрольных собак



не достигало исходных цифр и составляло 1600 мкмоль. При этом все леченные животные пережили интоксикацию, а из числа контрольных животных три погибло в различные сроки наблюдения (одно при явлениях энцефалопатии, два от истощения и малокровия).

## Выводы

Показано, что снижение количества сульфгидрильных групп в крови при хронической интоксикации свинцом может быть обусловлено блокадой свободных SH-групп, что позволяет отнести свинец к группе тиоловых ядов.

Унитиол реактивирует сульфгидрильные группы, заблокированные ядом, поэтому применение унитиола как реактиватора сульфгидрильных групп при хронической интоксикации свинцом можно считать патогенически оправданным.

## Литература

1. Анатовская В. С. — Гигиена труда и проф. заболеваний, 1963, 8, 19.
2. Луганский Н. И., Лобода Ю. И. — Укр. биохим. ж., 1961, 3, 315.
3. Нистратова С. Н. — В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Госмедиздат УССР, К., 1959, 89.
4. Соколовский В. В., Павлова Л. М. — Биохимия, 1960, 25, 603.
5. Толгская М. С. — Токсик. новых промыш. химич. веществ, 1961, 2, 115.
6. Черкес А. И., Бравер-Чернобульская Б. С. — Фарм. и токсик., 1958, 21, 3, 59.
7. Соколовский В. В. — Цитология, 1962, 4, 460.
8. Weissman N., Schoembach E., Armistead E. W. — J. Biol. Chem., 1950, 187, 153.
9. Kolthoff I. M., Harris W. E. — Ind. a. Engin. Chem. Analyt., 1946, 18, 3, 161.
10. Kolthoff I. M., Stries W., Morren L. — Anal. Chem., 1954, 26, 366.
11. Mowsan C. A. — Biochem. J., 1935, 29, 569.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КОМПЛЕКСОНА 2-[β, γ-ДИМЕРКАПТОПРОПОКСИ] -ЭТАНСУЛЬФОНАТА НАТРИЯ — АНАЛОГА УНИТИОЛА

**В. Н. Котий**

(Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии)

В настоящее время комплексообразователи тиоловой природы (цистеамин, цистамин, унитиол, БАЛ) получили широкое распространение и применение в качестве физиологически активных веществ, оказывающих благоприятное терапевтическое действие при различных патологических состояниях. В частности, при отравлениях соединениями мышьяка и некоторыми

тяжелыми металлами [1—3], при сердечно-сосудистых заболеваниях — гипертонии [4, 5] и трофических расстройствах в сердечной мышце [6], атеросклерозе [7, 17], инфекционных заболеваниях [8] и т. д. Кроме того, тиоловые комплексообразователи оказались весьма эффективными протекторами при радиационных поражениях [9]. При этом защитное действие тиоловых соединений прямо связывается с их комплексообразующими свойствами [18].

Поиски новых комплексообразователей в группе тиоловых соединений, проводимые в Киевском научно-исследовательском институте фармакологии и токсикологии, привели к синтезу нового дитиола — 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия  $\text{SHCH}_2\text{—SH(CH)—CH}_2\text{—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—SO}_3\text{Na}$  — аналога унитиола [10]. Исследованиями [11, 12] показано, что 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфонат натрия проявляет выраженные комплексообразующие свойства по отношению к ряду металлов. Так, дитиол образует прочные комплексы с катионами висмута, связывая 91% металла, в то время как унитиол связывает 80%. С катионами меди 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфонат натрия образует также более прочные комплексы, чем унитиол. Со свинцом и ртутью 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфонат натрия и унитиол дают практически одинаковые по прочности комплексы.

В связи с выраженными комплексообразующими свойствами 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия представлялось интересным дать оценку его биологической активности с целью установления возможности применения препарата в качестве антидотно-лечебного средства.

Для решения этой задачи нами была изучена токсичность 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону [16]. Опыты проведены на белых мышах и крысах (подкожное введение препарата) и кроликах (подкожное и внутривенное введения). О степени токсичности препарата судили по  $\text{LD}_{50}$  (доза, вызывающая смертельный исход у 50% подопытных животных).

Согласно результатам статистической обработки,  $\text{LD}_{50}$  2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия для мышей при подкожном введении составляет 2,3 г/кг, для крыс — 1,37 г/кг и кроликов — 1,94 г/кг. Для кроликов  $\text{LD}_{50}$  при внутривенном введении — 1,2 г/кг.

Абсолютно смертельная доза ( $\text{LD}_{100}$ ) 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия для мышей при подкожном введении составляет 3,8 г/кг, крыс — 2,0 г/кг, кроликов — 3,0 г/кг.  $\text{LD}_{100}$  для кроликов при внутривенном введении — 2,0 г/кг.

Сравнение токсичности 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия с токсичностью унитиола (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия  $\text{SHCH}_2\text{—SHCH—CH}_2\text{—SO}_3\text{Na}$ ) показало, что унитиол в 1,7—2 раза более токсичен [13], чем 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфонат натрия. Как видно из структурной формулы, сни-



жение токсичности 2-(β,γ-димеркаптопропоксн)-этансульфоната натрия возможно либо в результате увеличения молекулярного веса оксиэтильной цепочкой ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) при неизменной реакционной способности молекулы препарата, либо за счет изменения характера реакционных свойств молекулы препарата, обусловленного удалением сульфогруппы на оксиэтильный радикал от α-углерода. Для ответа на этот вопрос мы выразили токсичность сравниваемых препаратов в ммоль/кг, т. е. в зависимости от их молекулярного веса, что позволило охарактеризовать биологическую активность молекулы каждого дитиола.

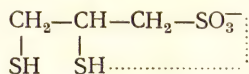
Согласно данным статистических вычислений, ЛД<sub>50</sub> 2-(β,γ-димеркаптопропоксн)-этансульфоната натрия для мышей (подкожно) составляет 8,46 ммоль/кг, а унитиола — 7,76 ммоль/кг; для крыс (подкожно) — 5,04 ммоль/кг, а унитиола — 3,64 ммоль/кг; для кроликов (внутривенно) — 4,41 ммоль/кг, а унитиола — 3,07 ммоль/кг.

Как видно из представленных данных, токсичность молекулы унитиола больше, чем молекулы 2-(β,γ-димеркаптопропоксн)-этансульфоната натрия.

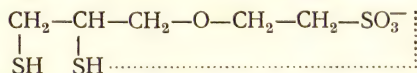
Эти данные позволяют предположить, что уменьшение токсичности 2-(β,γ-димеркаптопропоксн)-этансульфоната натрия связано с изменением реакционной способности его молекулы, которая обусловлена наличием свободных сульфгидрильных групп (SH) и электроотрицательной сульфогруппы ( $\text{SO}_3^-$ ).

Согласно данным [14, 19, 20], реакционная способность SH-групп зависит от константы ионизации, большое влияние на которую оказывают соседние полярные группы, изменяющие константу ионизации как через электростатическое взаимодействие, так и через образование водородных связей. Причем, если в образовании водородной связи принимает участие протон самой сульфгидрильной группы, то это приводит к увеличению электронной плотности вокруг атома серы, в результате чего его реактивность повышается.

Интерпретируя эти данные, можно представить молекулу унитиола в виде аниона, с образованием внутримолекулярной водородной связи между SH-группами и сульфогруппой

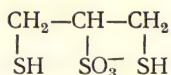


Удаление же  $\text{SO}_3$  группы в молекуле 2-(β,γ-димеркаптопропоксн)-этансульфоната натрия на оксиэтильный радикал



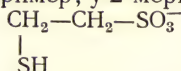
ослабляет водородную связь в молекуле 2-(β, γ-димеркаптопропоксн)-этансульфоната натрия и уменьшает электронную плотность вокруг атома серы, что ведет к изменению реакционной способности (биологической активности) молекулы препарата.

Следовательно, логично было бы ожидать увеличение токсичности при приближении в молекуле дитиола группы  $\text{SO}_3^-$  к сульфгидрильным группам. Это действительно имеет место в молекуле изоунитиола

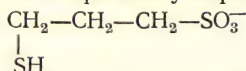


$\text{LD}_{100}$  которого возрастает для крыс при подкожном введении до 1,3 г/кг, в то время как для унитиола она составляет 2,4 г/кг, а 2-(β,γ-димеркаптопропоксид)-этансульфоната натрия — 3,8 г/кг [15].

Данная закономерность сохраняется и при исследовании токсичности монотиолов. Так, например, у 2-меркаптоэтансульфоната натрия



отличающегося от 3-меркаптопропансульфоната натрия



удалением SH-группы от  $\text{SO}_3^-$ -группы на  $\text{CH}_2$ -радикал, токсичность меньше.

Таким образом, удаление сульфогруппы от сульфгидрильной группы уменьшает, а приближение увеличивает токсичность в ряду димеркаптоалкилсульфокислот.

Следовательно, уменьшение токсичности 2-(β,γ-димеркаптопропоксид)-этансульфоната натрия по сравнению с унитиолом связано с изменением реакционной способности сульфгидрильных групп в результате пространственного изменения положения сульфогруппы и ослабления электростатического взаимодействия между SH- и  $\text{SO}_3^-$ -группами.

## Выводы

2-(β,γ-Димеркаптопропоксид)-этансульфонат натрия в 1,7 раза менее токсичен, чем 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол). Снижение токсичности 2-(β,γ-димеркаптопропоксид)-этансульфоната натрия, очевидно, связано с изменением константы ионизации свободных сульфгидрильных групп в результате удаления сульфогруппы от α-углерода на оксиэтильный радикал.

## Литература

1. Черкес А. И. — В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Госмедиздат УССР, К., 1959, 101.
2. Луганский Н. И., Мизюкова И. Г., Локанцев Д. С. — В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Госмедиздат УССР, К., 1959, 115.
3. Лобода Ю. И., Луганский Н. И. — В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Госмедиздат УССР, К., 1959, 131.
4. Кузнецов В. И., Танк Л. И. — В кн.: Фармакология и клиническое применение аминотиолов. «Медицина», М., 1966.



5. Кузнецов В. И., Кушаковский М. С., Михасев М. И.— Клиническая медицина, 1961, 1, 71.
6. Северин С.— Медицинская газета, 1965, 20, 3.
7. Суриков М. П., Смирнова Г. В., Лебедев Ю. А., Морозкина Т. С.— Фарм. и токсик., 1961, 24, 5, 586.
8. Сперанская Т. А.— В кн.: Проблемы эволюции функций и энзимохимии процессов возбуждения. Изд-во АН СССР, М., 1961, 316.
9. Арбузов С. Я., Короткова В. П.— В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Госмедиздат УССР, К., 1959, 250.
10. Петрунькин В. Е., Портнягина В. А.— УХЖ, 1962, 28, 6, 721.
11. Васильева Е. В., Недопекин Т. К.— УХЖ, 1966, 32, 2, 194.
12. Васильева Е. В., Недопекин Т. К., Петрунькин В. Е.— УХЖ, 1962, 28, 7, 773.
13. Климова Л. К.— Автореф. канд. дисс., К., 1958. Госмедиздат УССР.
14. Торчинский Ю. М.— Усп. современ. биол., 1963, 55, 2, 172.
15. Мизюкова И. Г., Локанцев Д. С.— Фарм. и токсик., 1960, 23, 4, 355.
16. Беленький М. Л.— Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Изд-во Латвийской Академии наук ССР, Рига, 1963.
17. Oeriu S., Costescu G., Teodorescu O., Soimu I.— Fiziol. norm. patol., 1963, 9, 4, 347.
18. Mark M. Iones.— Nature, 1960, 185, 4706, 52.
19. Rabin B. R. Whitehead E. R.— Nature, 1962, 196, 4855, 658.
20. Watts D. C. Rabin B. R.— Biochem. J., 1962, 85, 3, 507.

#### **К ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКЕ АНТИДОТНЫХ СВОЙСТВ 2-[ $\beta$ , $\gamma$ -ДИМЕРКАПТОПРОПОКСИ]-ЭТАНСУЛЬФОНАТА НАТРИЯ ПО ОТНОШЕНИЮ К РЯДУ ТЯЖЕЛЫХ И РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ**

**В. Н. Котий**

**(Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии)**

Поиски лечебных средств для терапии отравлений соединениями кадмия, ртути, кобальта, свинца, на долю которых приходится около 40% профессиональных заболеваний, представляют большой интерес для промышленной токсикологии [1, 12]. Не менее актуальны поиски антидотно-лечебных средств для борьбы с интоксикациями, вызванными редкоземельными и рассеянными металлами (теллуром, цирконием и молибденом).

Редкоземельные и рассеянные металлы широко применяются в промышленности. При этом, согласно данным ряда исследователей [2, 3, 13], наблюдается развитие хронических профессиональных заболеваний, связанных с попаданием в организм различных соединений этих металлов.

Кроме того, в условиях молибденовых биогеохимических зон у людей возникает эндемическое заболевание, характеризующееся нарушением пуринового обмена и сопровождающееся основными признаками подагры. Основной причиной развития заболевания является увеличение содержания молибдена в организме [4].

Наиболее активными биологическими соединениями (антидотами) по отношению к тяжелым металлам являются тиоловые соединения, в частности дитиолы (унитиол, БАЛ), образующие прочные комплексы с катионами металлов [5, 6]. Поэтому представлялось интересным исследовать первичные антидотные свойства нового тиолового комплексона — 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия



Первичная оценка антидотных свойств 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия проведена в отношении некоторых тяжелых (кадмий, ртуть, кобальт, свинец), редкоземельных (теллур, цирконий) и рассеянных (молибден) металлов.

Изучение антидотных свойств дитиола проводили в модельных опытах на изолированном сердце лягушки по методу [5]. Принцип этого метода заключается в исследовании восстанавливающего влияния дитиола на инотропную и хронотропную функции изолированного сердца, отравленного металлом, токсический эффект которого не снимается длительной перфузией раствором Рингера. Мы не останавливаемся на механизме действия металлов на изолированное сердце лягушки и механизме его детоксикации тиолами, так как эти вопросы исчерпывающе изложены в литературе [7—9].

Постановка опытов по исследованию первичных антидотных свойств 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия в модельных опытах *in vitro* на изолированном сердце лягушки предусматривала определение наименьшей концентрации яда, вызывающей остановку сердечных сокращений, не восстанавливаемую перфузией раствора Рингера. На таком фоне испытывали различные концентрации дитиола с целью определения наименьшей концентрации, восстанавливающей амплитуду сердечных сокращений.

Растворы солей металлов и 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия готовили на растворе Рингера *ex tempore*.

С целью систематизации данных об антидотной активности 2-(β,γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия в опытах *in vitro* мы выразили результаты полученных данных в виде математической зависимости между степенью терапевтической эффективности дитиола и токсическим действием яда (коэффициент антидотной активности дитиола  $K_a$  по отношению к определенному металлу)

$$K_a = \frac{\lg K_{\text{дитиол}} t_2}{\lg K_{\text{металл}} t_1},$$

где  $\lg K_{\text{дитиол}}$  — логарифм концентрации дитиола, в частности 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия, полностью восстанавливающей амплитуду сердечных сокращений сердца;  $\lg K_{\text{металл}}$  — логарифм концентрации металла, вызывающей остановку сердечных сокращений;  $t_2$  — время, необходимое для полного восстановления амплитуды сердечных сокращений изолированного сердца под действием дитиола;  $t_1$  — время действия яда на изолиро-



ванное сердце лягушки;  $\lg K_{\text{дителиол}} t_2$  — в биологической интерпретации выражает силу антидотного воздействия на отравленное сердце (степень концентрации и длительность применения дитиола);  $\lg K_{\text{металл}} t_1$  — выражает силу воздействия токсического агента (металла) на изолированное сердце лягушки.

Из выведенной зависимости видно, что чем меньше концентрация дитиола и чем меньше времени требуется для восстановления амплитуды сокращений изолированного сердца, тем больше дитиол эффективен как антидот, т. е. чем меньше К. а., тем сильнее выражена антидотная активность дитиола по отношению к данному металлу (см. таблицу).

Коэффициенты антидотной активности (К. а.) для 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия

Соли металлов	$K_{\text{металл}}, \varepsilon$	$t_1, \text{мин}$	$\lg K_{\text{металл}} t_1$	$K_{\text{дитиол}}, \varepsilon$	$t_2, \text{мин}$	$\lg K_{\text{дитиол}} t_2$	К. а.
$\text{CdCl}_2$	$1 \cdot 10^{-3}$	3	—9,0	$2 \cdot 10^{-4}$	20	—74,0	8,20
$\text{CoCl}_2$	$5 \cdot 10^{-3}$	5	—11,5	$1 \cdot 10^{-3}$	6	—18,0	1,57
$\text{HgCl}_2$	$5 \cdot 10^{-5}$	3	—12,9	$5 \cdot 10^{-2}$	10	—13,0	1,01
$\text{Pb} (\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$	$2 \cdot 10^{-3}$	10	—27,0	$5 \cdot 10^{-3}$	8	—18,4	0,68
$\text{TeO}_2$	$1 \cdot 10^{-3}$	5	—15,0	$1 \cdot 10^{-2}$	20	—40,0	2,66
$\text{MoO}_4(\text{NH}_4)_2$	$1 \cdot 10^{-2}$	10	—20,0	$2 \cdot 10^{-4}$	33	—122,0	61,00
$\text{Zr}(\text{NO}_3)_4$	$1 \cdot 10^{-3}$	5	—15,0	$5 \cdot 10^{-3}$	17	—39,0	2,60

Согласно табличным данным, наиболее выраженной антидотной активностью 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфонат натрия обладает в отношении катионов свинца и ртути, наименьшей — в отношении катионов кадмия и молибдена. На основании этого исследуемый ряд металлов можно расположить в порядке уменьшения антидотной активности дитиола Pb, Hg, Co, Zr, Te, Cd, Mo.

Сопоставляя наши данные с данными о прочности комплексов 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия с некоторыми из исследуемых металлов [10, 11], следует отметить определенное соответствие между прочностью комплексообразования и антидотной эффективностью 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия. Так, наиболее прочные комплексы из исследуемых металлов дитиол образует с катионами свинца и ртути, связывая соответственно 72 и 71% металла. С кадмием дитиол образует значительно менее прочные комплексы, связывая 12% металла.

Следовательно, установленная сравнительная антидотная активность дитиола находится в прямой зависимости от прочности образующегося комплекса между дитиолом и металлом.

## Выводы

Изучены антидотные свойства и антидотная активность 2-( $\beta$ , $\gamma$ -димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия по отношению к ряду тяжелых и редкоземельных металлов.

Антидотной активностью 2-( $\beta$ , $\gamma$ -димеркаптопропокси)-этансульфонат натрия обладает в отношении следующих металлов (металлы расположены в порядке уменьшения антидотной активности дитиола): свинца, ртути, кобальта, циркония, теллура, кадмия, молибдена.

## Литература

1. Летавет А. А.—В кн.: Профессиональные болезни. «Медицина», М., 1957.
2. Израэльсон З. И.—В кн.: Токсикология редких металлов. «Медицина», М., 1963.
3. Могилевская О. Я.—В кн.: Токсикология редких металлов. «Медицина», М., 1963, 26.
4. Ковальский В. В., Яровая Г. А., Шмавонян Д. М.—Ж. общ. биол., 1961, 22, 3, 179.
5. Черкес А. И., Бравер-Чернобульская Б. С.—Фарм. и токсик., 1958, 21, 3, 59.
6. Луганский Н. И., Лобода Ю. И.—В кн.: Фармакология и токсикология, 2. «Здоровье», К., 1966, 216.
7. Коштойнц Х. С.—В кн.: Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. «Медицина», М., 1951.
8. Черкес А. И.—В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Госмедиздат УССР, К., 1959, 101.
9. Луганский Н. И., Мизюкова И. Г., Локанцев Д. С.—В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Госмедиздат УССР, К., 1959, 115.
10. Васильева Е. В., Недопекин Т. К.—УХЖ, 1966, 32, 2, 194.
11. Васильева Е. В., Недопекин Т. К., Петрунькин В. К.—УХЖ, 1962, 28, 7, 773.
12. Vignoli L. Defretin J. P.—Biol. med., 1963, 52, 3, 319.
13. Rodier I.—Maroc. med., 1958, 37, 395, 465.

## АНТИБЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРИЛШДРАЗОНОВ И ЗАМЕЩЕННЫХ НИТРОФОРМАЗАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТРИХЛОРМЕТИЛМЕРКАПТОЭТИЛЕНИМИННЫЕ И ХЛОРЕТИЛАМИННЫЕ ГРУППЫ

**З. П. Булкина, Л. С. Пупко,  
Р. Г. Дубенко, А. Д. Грабенко,  
А. И. Дыченко, Е. Ф. Горбенко,  
М. Н. Данченко, П. С. Пелькис**

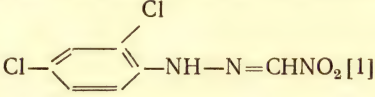
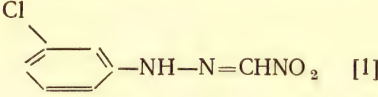
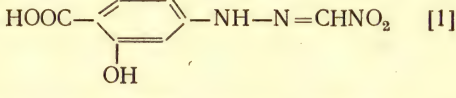
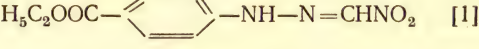
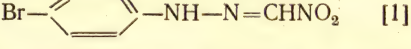
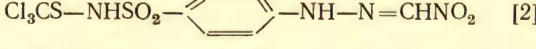
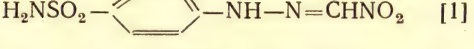
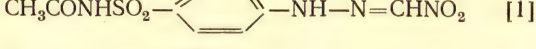
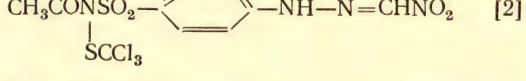
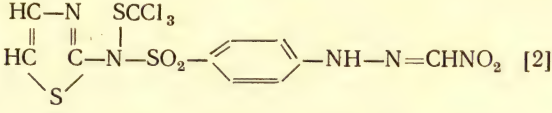
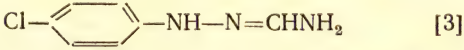
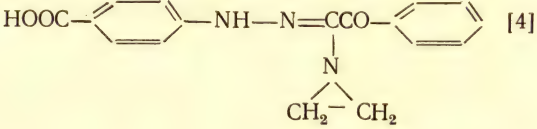
(Институт экспериментальной и клинической онкологии Минздрава УССР, Институт органической химии АН УССР)

За последние годы внимание исследователей привлекли органические соединения, содержащие трихлорметилмеркаптогруппы, у которых выявлены фунгицидные,



Таблица 1

## Противоопухолевые свойства гидразонов замещенных альдегидов и кетонов, производных формазана и тиомочевины

Шифр препара- та	Формула	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтиче- ская доза, мг/кг
Гидразоны замещенных альдегидов и кетонов			
Л-66		100	20
Л-67		600	120
Л-68		200	40
Л-69		200	40
Л-70		200	40
Л-47		250	50
Л-9		200	40
Л-10		300	60
Л-11		300	60
Л-90		1600	320
Л-48		100	20
Д-62		2000	400

Продолжение таблицы 1

Шифр препара- та	Формула	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтиче- ская доза, мг/кг
Д-66	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\   \\ \text{ClCH}_2\text{CO}-\text{C}=\text{N}-\text{NHC}_6\text{H}_4-\text{COOH} \end{array} \quad [4]$	500	100
Д-60	$\begin{array}{c} \text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{N}=\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{CN} \end{array} \quad [5]$	1400	300
Д-74	$\begin{array}{c} \text{HO} \\   \\ \text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{NHNH}_2 \cdot \text{HCl} \end{array}$	2000	400
Производные формазана			
Л-71	$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{CH}_3-\text{N} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_3$	200	40
Л-72	$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{CH}_3-\text{N} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I}$	300	60
Д-153	$\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{C}(\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_3)=\text{N}-\text{NHC}_6\text{H}_5 \quad [6]$	200	50
Л-85	$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{CH}_3-\text{N} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{N}=\text{N}-\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{CH}_3-\text{N} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3$	1200	240
Л-86	$o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-o \quad [7]$	2000	400
Л-87	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5$	1200	240



Шифр препара- та	Формула	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичес- кая доза, мг/кг
Л-94		2000	400
Л-92		2000	400
Л-91		1800	360
Л-93		1800	360
Л-101	$n\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{COOH})-\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2\text{-}n$	—	—
Л-102		—	—
Д-67		800	150

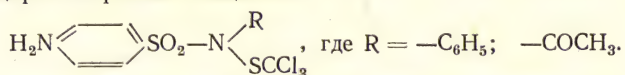
Производные тиомочевины с замещенными  
цитотоксическими группами

ГД-20	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2 \rangle \text{NCSNH}(\text{CH}_2)_5\text{COOC}_2\text{H}_5$	1000	200
ГД-70	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2 \rangle \text{NCSNHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOCH}_3$	600	125

гербицидные, стерилизующие, а также противоопухолевые свойства [8]. Обнаружено выраженное фунгицидное и ингибирующее рост действие некоторых трихлорметилмеркаптопроизводных на грибы рода *Fusarium*, *Fitium*, *Aspergillus*, а также на *Sacharomices cerevisiae* [9].

Исходя из наблюдений Варбурга [10] о том, что, с одной стороны, имеется большое сходство в обмене веществ дрожжевых и опухолевых клеток, а с другой — дрожжи и фунгии очень близки по своим биологическим свойствам, зарубежные авторы [11] исследовали органические соединения с фунгицидными свойствами типа трихлорметилмеркаптопроизводных на канцеролитические свойства. Интерес у них вызвали N-трихлорметилмеркаптопроизводные, содержащие сульфонамидные остатки.

Определенные затруднения при исследовании этих соединений были связаны с их плохой растворимостью в воде. Путем введения в молекулу этих соединений кислых или основных групп они получили водорастворимые вещества



Все синтезированные ими трихлорметилмеркаптопроизводные при низкой токсичности оказывали сильное тормозящее или даже рассасывающее действие на некоторые экспериментальные опухоли [12].

В большинстве случаев трихлорметилмеркаптопроизводные получали при взаимодействии эквимолекулярных количеств натриевых солей соответствующих сульфоновых кислот с перхлорметилмеркаптаном в неполярном растворителе [13]. Позднее Уленбрук с сотрудниками [14] разработал метод получения N-трихлорметилмеркаптопроизводных в водном растворе.

Мы синтезировали некоторые N-трихлорметилмеркапто-, этиленимино-, дихлордиэтиламинопроизводные гидразонов замещенных альдегидов, кетонов и тиомочевин и изучили их противоопухолевые свойства (табл. 1).

### Методика испытаний

До изучения противоопухолевого действия синтезированных соединений была исследована их токсичность на белых беспородных мышах при однократном подкожном введении в различных дозах. Срок наблюдения за животными — 30 дней. В этот период наблюдали за клинической картиной и поведением животных, изменениями в весе и со стороны белой крови.

Испытания показали, что производные формазана несколько менее токсичны, чем производные гидразонов замещенных альдегидов и кетонов (табл. 1). Токсичность последних в основном колеблется в пределах 100—300 мг/кг. В группе производных формазанов только у трех препаратов ЛД<sub>50</sub> составляет 200—300 мг/кг



(Л-71, Л-72 и Д-153), а у преобладающего большинства соединений токсичность выше 1000 мг/кг.

Противоопухолевое действие указанных соединений изучали на мышах и крысах с перевивными опухолями (саркома Крокера, карцинома Герена и саркома 45).

Соответствующую опухоль перевивали подкожно 20—30%-ной взвесью опухолевой ткани в изотоническом растворе поваренной соли. Лечение животных начинали на пятый — седьмой день после перевивки опухоли, когда последние отчетливо прощупывались. Курс лечения состоял из восьми — десяти инъекций препарата. Препараты обычно вводили подкожно, в некоторых случаях — внутривентрально, а при плохой растворимости препарата — перорально. Для сравнительной оценки полученных результатов в одной серии опытов исследовали несколько препаратов. При первичном отборе доза соединений для лечения животных составляла одну пятую часть от ЛД<sub>50</sub>. При получении определенного противоопухолевого эффекта и хорошей переносимости дозу увеличивали, при токсическом действии — соответственно уменьшали (табл. 2).

Из производных гидразонов замещенных альдегидов и кетонов преобладающее большинство испытанных соединений не оказало угнетающего действия на рост опухолей. Наоборот, часть соединений вызвала даже некоторую стимуляцию роста.

Данные, полученные при изучении противоопухолевого действия N-трихлорметилмеркаптопроизводных формазана и гидразонов замещенных альдегидов и кетонов, позволяют заключить, что большинство этих соединений не обладает антибластическим действием, и лишь отдельные представители этих веществ оказывают слабо выраженное торможение роста отдельных штаммов экспериментальных опухолей.

Мы также испытали производные тиомочевины с замещенными цитотоксическими группами (ГД-20 и ГД-70, табл. 1). Эти препараты содержат по две хлорэтиламинные группы. При первичном испытании на мышах с саркомой Крокера ГД-20 вызвал стимуляцию роста этой опухоли.

Особое внимание привлек препарат ГД-70. Уже в первых сериях опытов в дозе 150 мг/кг он вызвал торможение роста карциномы Герена у крыс на 82%. Рост саркомы 45 у крыс этот препарат ингибировал на 99%. Более слабое ингибирующее действие оказал препарат на рост саркомы Крокера у мышей (44,3%). Во второй серии опытов на крысах с карциномой Герена препарат ГД-70 вызвал рассасывание опухолей преобладающего числа животных, но в то же время оказал и незначительное токсическое действие. Лечение животных с карциномой Герена мы начинали на седьмой-восьмой день, когда опухоли отчетливо прощупывались. Препарат ГД-70 вводили внутривентрально. Следует отметить, что у всех крыс независимо от срока их гибели не было обнаружено опухолей. Лишь у одной крысы, погибшей на пятый день после начала лечения, опу-

Таблица 2

Противоопухолевое действие испытанных соединений

Шифр препарата	Доза, мг/кг	Торможение роста саркомы Крокера, %	Доза, мг/кг	Торможение роста Саркомы 45, %	Доза, мг/кг	Торможение роста карциномы Герена, %
Л-71	60	Без эффекта	50	Стимулирует	50	59,5
	50	» »	60	»	60	54,1
Л-72	60	» »	60	Без эффекта	—	—
Д-153	50	5,0	50	» »	—	—
Л-85	250	18,6	250	» »	—	—
Л-86	150	Токсичен	—	—	—	—
Л-87	250	48,7	—	—	200	28,3
Л-94	200	53,8	—	—	125	Стимулирует
Л-93	—	—	—	—	350	29,8
Л-92	400	21,8	—	—	—	—
Л-67	150	Стимулирует	—	—	150	43,2
Н-330	—	—	—	—	200	Без эффекта
Н-331	100	Стимулирует	80	Незначительно стимулирует	80	» »
Л-47	50	28,7	50	31,5	50	22,6
					60	Без эффекта
Л-9	50	Без эффекта	60	Стимулирует	50	Стимулирует
Л-10	50	» »	60	Без эффекта	60	Незначительно стимулирует
Л-11	60	» »	60	Стимулирует	60	Стимулирует
Л-90	60	» »	—	—	60	То же
Д-62	—	—	—	—	400	Без эффекта
Д-60	—	—	—	—	200	Стимулирует
Д-66	—	—	—	—	100	37,5
Д-74	—	—	—	—	150	25,8
ГД-20	200	Стимулирует	—	—	—	—
ГД-70	150	44,3	150	98,6	150	82,2
					100	100,0
						Препарат ГД-70 второй серии токсичен



холь весила 120 мг. Практически все имевшиеся опухоли рассосались. Необходимо указать, что препарат ГД-70 хорошо растворяется в воде и физиологических растворах и относительно малотоксичен, что значительно облегчает изучение его противоопухолевого действия.

## Выводы

Проведенные исследования показали, что производные формазана менее токсичны, чем производные гидразонов замещенных альдегидов и кетонов. Из производных формазана антибластическим действием обладают препараты Л-71, Л-87, Л-94 и Д-67.

Особого внимания из испытанных соединений заслуживает препарат ГД-70 — производное тиомочевины с двумя хлорэтиламиновыми группами, который является малотоксичным соединением с высоким антибластическим действием.

## Литература

1. Пупко Л. С., Берзина И. Н., Пелькис П. С. — ЖОХ, 1963, 33, 2218.
2. Пупко Л. С., Дыченко А. И., Пелькис П. С. — ЖОрХ, 1966, 2, 1599.
3. Пупко Л. С., Дыченко А. И., Пелькис П. С. — ЖОрХ, 1965, 1, 890.
4. Дубенко Р. Г., Горбенко Е. Ф. — ЖОрХ, 1968, 4, 634.
5. Дубенко Р. Г., Пелькис П. С. — ЖОрХ, 1968, 1, 1265.
6. Дубенко Р. Г., Горбенко Е. Ф., Пелькис П. С. — ЖОХ, 1961, 31, 883.
7. Пелькис П. С., Пупко Л. С., Дубенко Р. Г. — ЖОХ, 1957, 27, 1849.
8. Kittleson R. A. — Science, 1952, 115, 84.
9. Sosnovsky G. — Chem. Rev., 1958, 509—540.
10. Warburg O. Stoffwechse der Tumoren. Berlin, Springer, 1926.
11. Aderhold K., Fischer F. — Naturwis., 1957, 44, 517.
12. Fischer F., Wacha O. — J. pr. Ch., 1961, 4/12, 172—176.
13. Backer H. J., Westerhuis F. — Rec. trav. Chem., 1952, 71, 1082.
14. Uhlenbroek J. H., Koormans M. J. — Rec. trav. Chem., 1957, 76, 129.

## ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 1-АРИЛТЕТРАЗОЛИН-5-ТИОНОВ

П. Н. Кулябко, Р. Г. Дубенко,

П. С. Пелькис, А. А. Городецкий

[Институт физиологии им. А. А. Богомольца, Институт органической химии АН УССР]

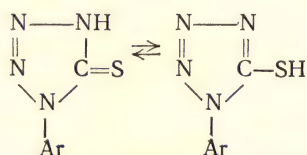
Проблеме химической защиты живого организма от действия ионизирующей радиации в настоящее время уделяется большое внимание. Протекторы лучевых поражений мо-

гут найти применение при возможном профессиональном облучении, в условиях космических полетов и в медицинской практике. К защитным веществам предъявляются определенные фармакологические требования: отсутствие отрицательных побочных эффектов и кумулятивного действия при повторных введениях, эффективность при пероральном введении, способность быстро проникать из кишечника в ткани.

Большинство изученных протекторов проявляет защитное действие при парентеральном введении только в дозах, близких к токсическим. Поэтому изыскание новых протекторов лучевых поражений имеет определенный практический интерес. Кроме того, сам факт предотвращения лучевого поражения тем или иным соединением представляет возможность глубже проникать в механизм действия ионизирующих излучений и получать дополнительные данные о взаимодействии между ионизирующими излучениями и отдельными биосубстратами.

Ранее проведенные исследования свидетельствуют о наличии защитного антилучевого действия у некоторых замещенных 1,5-дифенилтиокарбонгидразида и 1,3-дифенилтиомочевины [1], содержащих потенциальную меркаптогруппу.

Представляло интерес изучить антилучевые защитные свойства и токсичность производных 1-арилтетразолин-5-тионов (табл. 1), которые были синтезированы при действии азидом натрия на арилизотиоцианаты в водной среде [2, 3]. Эти соединения проявляют восстановительные свойства, участвуют в реакциях переноса, образуют внутрикомплексные соединения с катионами тяжелых металлов, снижают уровень обменных процессов и в зависимости от рН среды и природы растворителя могут реагировать в тионной или тиольной форме



Следовательно, они вступают в реакции, характерные для SH-групп (метилирование, окисление S-метиловых эфиров) и для NH-групп (цианэтилирование, оксиметилирование и др.). Благодаря этим реакциям в тканях организма может образовываться дополнительное количество сульфгидрильных и аминогрупп, способных сыграть определенную роль в защите организма от ионизирующей радиации. На этом основаны теоретические предпосылки при поисках антилучевых защитных соединений в ряду производных 1-арилтетразолин-5-тионов.

Опыты поставлены на 800 половозрелых белых мышах (самцах) весом 18—22 г. Токсичность испытывали по методу Диксона и Муда, согласно которому исследуемое вещество вводили в постепенно



увеличивающихся или уменьшающихся дозах в зависимости от выживаемости подопытных животных (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что абсолютно летальные дозы испытуемых веществ варьировали в пределах от 1000 для 1-(*о*-хлорфенил)-тетразолин-5-тиона-5 (№ 4) до 250 мг/кг для 1-(*м*-бромфенил)-тетразолин-5-тиона-5 (№ 7). Предельно переносимые дозы 350—120 мг/кг соответствовали тем дозам, в которых применяются изученные радиопротекторы.

Таблица 1  
Токсичность 1-арил-тетразолин-5-тионов



№ соединения	R	Доза, мг/кг		
		минимальная	ЛД <sub>50</sub>	предельно допустимая
1	H [2]	40	350	250
2	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> [2]	450	350	250
3	<i>м</i> -CH <sub>3</sub> [3]	500	400	300
4	<i>о</i> -Cl [3]	1000	600	350
5	<i>м</i> -Cl [3]	300	250	200
6	<i>п</i> -Cl [2]	300	200	150
7	<i>м</i> -Br [3]	250	200	150
8	<i>п</i> -Br [3]	600	400	250
9	<i>п</i> -SO <sub>3</sub> H [3]	700	400	250
10	<i>п</i> -COOH [3]	700	500	250

После определения токсичности подопытным животным внутрибрюшинно вводили испытуемые соединения обычно в предельно допустимых дозах (в 0,5 мл физиологического раствора), контрольным же животным — только физиологический раствор. Спустя 5—10 мин после введения препарата или физиологического раствора, всех животных облучали рентгеновскими лучами в абсолютно летальных дозах (600 р) при следующих технических условиях: напряжение 180 кВ, сила тока 15 ма, фильтры 0,5 Cu + 1,0 Al, расстояние 40 см, мощность дозы 33 р/мин, время облучения 18,2 мин.

Эффективность испытуемых препаратов определяли по выживаемости подопытных животных в течение 30 дней после облучения, средней продолжительности жизни погибших животных (табл. 2), некоторым клиническим показателям (общее состояние, состояние шерстного покрова и кожи, видимых слизистых, желудочно-кишечного тракта) и по данным морфологических исследований периферической крови, которые проводили выборочно до облучения и на 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 и 30-е сутки после облучения.

Данные исследования производных тетразола свидетельствуют о наличии у отдельных веществ этого класса выраженных защитных антилучевых свойств. Так, введение 1-(*n*-бромфенил)-тетразолин-5-тиона (№ 8) перед облучением приводит к 40% выживания подопытных животных при пятидневной средней продолжительности жизни погибших животных.

Таблица 2

**Выживаемость и средняя продолжительность жизни подопытных и контрольных животных**

№ соединения	Количество животных	Доза препарата, мг/кг	Количество выживших животных, %	Средняя продолжительность жизни погибших животных в днях	<i>m</i>	Доза облучения, <i>p</i>
1	23	250	0	8,0	± 1,00	—
2	21	250	0	9,6	± 1,00	—
3	18	300	0	8,0	± 0,60	—
4	30	250	10	8,4	± 0,40	> 0,001
5	50	200	57	11,2	± 0,77	> 0,001
	47	150	33	10,3	± 0,64	> 0,001
	55	120	19	9,4	± 0,83	> 0,001
6	123	150	43	10,0	± 0,27	> 0,001
7	54	150	48	1,0	± 0,42	> 0,001
8	74	250	40	5,0	± 0,90	> 0,001
9	25	250	0	9,3	± 0,27	—
10	38	250	0	6,0	± 0,18	—
Контроль	242	—	0	6,3	± 0,74	—

Введение препарата № 7 дает 48% выживаемости подопытных мышей при средней продолжительности жизни погибших 11,5 дней. В группе контрольных животных смертность составила 100% при средней продолжительности жизни 6,3 дня.

Выживаемость подопытных животных, облученных рентгеновскими лучами в абсолютно летальных дозах после введения 1-(*m*-хлорфенил)-тетразолин-5-тиона (№ 5), зависела от дозы применяемого препарата. Так, введение этого соединения перед облучением в дозе 200 мг/кг дает 57% выживаемости подопытных животных, в дозе 150 мг/кг — 33%, а в дозе 120 мг/кг обеспечивало лишь 19% выживаемость подопытных животных. С уменьшением дозы уменьшалась и средняя продолжительность жизни погибших животных.

Клинические признаки лучевой болезни у животных подопытной группы были выражены менее ярко и проявлялись в более поздние сроки, чем у животных контрольной группы. Конъюнктивиты, поносы, вялость, отсутствие аппетита и другие симптомы лучевой болезни у животных подопытной группы появлялись на пятый день после облучения, у животных контрольной группы эти нарушения



наблюдали уже на третий день после облучения, а на пятые сутки 50% животных контрольной группы погибло.

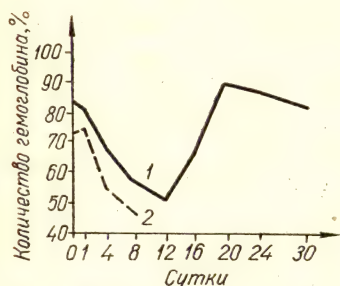


Рис. 1. Изменение количества гемоглобина в периферической крови мышей после облучения в дозе 600 р: 1 — при введении препарата № 5; 2 — контроль.

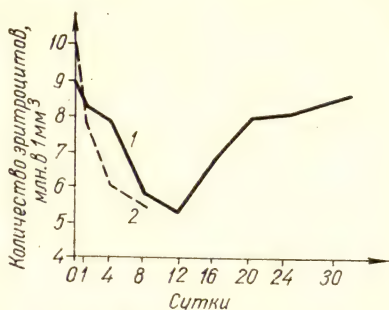


Рис. 2. Изменение количества эритроцитов в периферической крови мышей после облучения в дозе 600 р: 1 — при введении препарата № 5; 2 — контроль.

Результаты проведенных исследований периферической крови свидетельствуют о том, что максимальное снижение содержания гемоглобина (до 45%) у контрольных животных наблюдали на восьмой день после облучения. У животных, которым до облучения был введен препарат № 5, падение содержания гемоглобина происходило более медленно и достигало минимума (50%) на 12-е сутки. В дальнейшем количество гемоглобина в крови подопытных животных быстро восстанавливалось и к 20-му дню достигало исходных величин (рис. 1).



Рис. 3. Изменение количества лейкоцитов в периферической крови мышей после облучения в дозе 600 р: 1 — при введении препарата № 5; 2 — контроль.

Количество эритроцитов, как и содержание гемоглобина, у контрольных животных наиболее резко снижалось на восьмые сутки опыта, а у подопытных животных минимум снижения количества эритроцитов запаздывал во времени, хотя и достигал тех же величин (5 млн. в 1 мм³). Затем у подопытных животных в течение 12—20 суток наблюдали резкое увеличение количества эритроцитов, но исходных величин этот показатель не достигал и на 30-е сутки опыта (рис. 2). В изменении общего количества лейкоцитов подопытной и контрольной

групп также имеются определенные различия. Минимальное количество лейкоцитов в периферической крови животных контрольной группы наблюдали на восьмые сутки после облучения ( $500$  клеток в  $1\text{ мм}^3$ ). Падение количества лейкоцитов в крови животных подопытной группы происходило более медленно и минимум лейкоцитов, наступавший на 12-е сутки опыта, составлял  $1000$  в  $1\text{ мм}^3$ , что в два раза больше, чем у контрольных животных. В дальнейшем в крови подопытных животных наблюдали резкое увеличение количества лейкоцитов в течение 12—20-го дня опыта, но не до исходного уровня даже на 30-й день после облучения (рис. 3). Следовательно, введение препарата № 5 не предотвращает развития эритро- и лейкопении, но способствует более медленному снижению (по сравнению с контролем) количества эритроцитов и лейкоцитов и быстрому восстановлению их в периферической крови подопытных животных. Таким образом, антилучевое защитное действие 1-(*m*-хлорфенил)-тетразолин-5-тиона подтверждается увеличением выживаемости подопытных животных, увеличением средней продолжительности жизни погибших животных, более легким клиническим течением лучевой болезни и менее выраженной эритро- и лейкопенией по сравнению с животными контрольной группы.

## Выводы

Установлено, что в ряду производных 1-арил-тетразолин-5-тионов защитными антилучевыми свойствами обладают лишь замещенные, содержащие в бензольном ядре галоиды.

При испытании этих соединений на животных выживаемость последних составляет 40—57%.

## Литература

1. Городецкий А. А., Пелькис П. С., Рябова Э. З., Дубенко Р. Г. Противолучевые свойства ариламинов и арилгидразидов тиокарбоновых кислот. «Наукова думка», К., 1964.
2. Дубенко Р. Г., Панченко В. Д.— ХГС, 1. Азотсодержащие гетероциклы. «Зинатне», Рига, 1967, 199.
3. Lieber E., Ramachandran J.— Can. J. Chem., 1959, 37, 101.

## О СИНТЕЗЕ РАДИОАКТИВНОГО $\beta$ , $\gamma$ -ДИМЕРКАПТОПРОПИЛ-*p*-ТОЛИЛСУЛЬФИДА (МЕКАПИДА) И НЕКОТОРЫХ ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Н. М. Лысенко, В. Н. Федосеева,  
В. Е. Кривенчук

(Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии)

Димеркаптопропиловые эфиры фенолов и тиофенолов являются эффективными антидотами мышьяковистого водорода в эксперименте на животных [1]. Один из них —

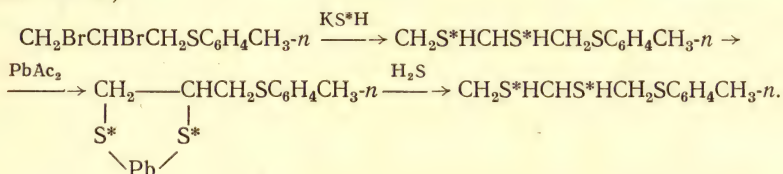


$\beta, \gamma$ -димеркаптопропил-*n*-толилсульфид — под названием мекапид — предложен в качестве первого антидота мышьяковистого водорода для практического применения.

При изучении фармакологического и антидотного действия мекапиды был поставлен ряд вопросов, а именно: распределение его в органах и тканях и пути выведения из организма; метаболизм мекапиды в организме; механизм антидотного действия препарата и пути выведения продуктов взаимодействия с ядом. Для выяснения этих вопросов необходимо было получить не только мекапид, меченный по меркаптогруппам, но и возможный продукт его метаболизма — окисленный мекапид (тетрасульфид). Так как конечным продуктом детоксикации мышьяковистого водорода является тиоарсенит, интересно было синтезировать этот продукт, меченный по сере [2].

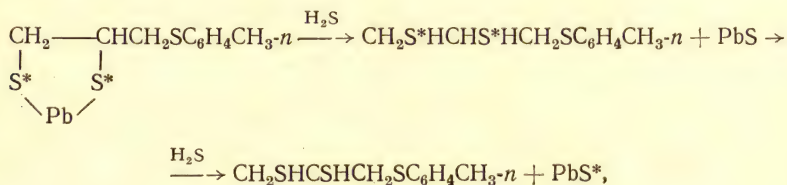
Радиоактивный мекапид получен сульфидированием  $\beta, \gamma$ -дибромпропил-*n*-толилсульфида гидросульфидом калия с последующим выделением и очисткой образовавшегося дитиола через меркапид свинца [1].

Мекапид получали по данному методу обычно в чистом виде, поэтому мы считали возможным ограничиться определением удельной активности получаемых радиоактивных веществ и содержания (в %) меркаптогрупп в мекапиде, которое обычно составляло около 95%,



Источником радиоактивной серы служила  $\text{S}^{35}$ , которую нагреванием с парафином превращали в  $\text{H}_2\text{S}^{35}$  [3]. Радиоактивный гидросульфид калия готовили из  $\text{H}_2\text{S}^{35}$ , который поглощался спиртовым раствором едкого кали с последующим донасыщением обычным сероводородом.

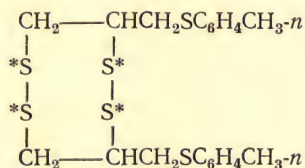
Мекапид выделяли из соответствующего меркапиды свинца разложением сероводородом. При этом обнаружено, что при продолжительном пропускании сероводорода через суспензию меченого меркапиды свинца в эфире происходит обмен радиоактивной серы на обычную



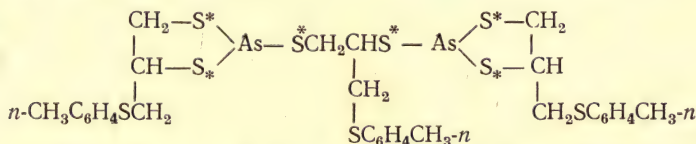
в результате чего происходит резкое уменьшение активности мекаптида за счет перехода радиоактивной серы в  $\text{PbS}^*$ , который является отходом. Возможно, катализатором обмена  $\text{S}^{35}$  в мекаптите на обычную серу является сернистый свинец, образующийся в процессе расщепления меркаптида свинца.

Этот путь синтеза радиоактивного препарата имеет существенные недостатки, так как трудно определить момент, когда кончается разложение меркаптида свинца, с тем, чтобы прекратить пропускание сероводорода и тем самым приостановить распад радиоактивного мекаптида. Для того чтобы исключить возможные потери активности препарата, были поставлены опыты по разложению свинцовой соли мекаптида эфирными растворами хлористого водорода. Попытки использования таких растворителей, как четыреххлористый углерод или хлороформ, не дали желаемых результатов, так как в этих растворителях растворимость хлористого водорода невелика (не более 1%). При разложении меркаптида свинца эфирными растворами хлористого водорода выход и чистота препарата существенно не меняются. Применение этого метода для получения меченого мекаптида исключает возможность потери активности на стадии разложения его свинцовой соли.

Тетрасульфид мекаптида, содержащий  $\text{S}^{35}$ , получали при окислении радиоактивного мекаптида раствором иода в эфире



Полнота окисления достигалась при удалении иодистоводородной кислоты из реакционной среды при помощи воды. При нагревании меченого мекаптида с трехсернистым мышьяком образуется радиоактивный тиоарсенит



Сера трехсернистого мышьяка удалялась в виде неактивного сероводорода. Изотопного обмена не наблюдали.

## Экспериментальная часть

*Гидросульфид калия, содержащий  $\text{S}^{35}$ .* В колбу Вюрца, в которую вставлена доходящая до дна трубка, соединенная с аппаратом Киппа, помещали 10 г серы, 10 г парафина и 12 мг  $\text{S}^{35}$  с активностью 200 милликури. Колбу нагревали, выделяющийся радиоак-



тивный сероводород поглощался спиртовым раствором КОН (70 мл). Для улавливания радиоактивного газа были поставлены две ловушки: первая с 18%-ным спиртовым раствором КОН, вторая — с раствором уксуснокислого свинца. После того как ток  $\text{H}_2\text{S}^{35}$  из колбы Вюрца уменьшался, через нее пропускали сероводород для более полного вытеснения  $\text{H}_2\text{S}^{35}$  и донасыщения раствора. Общая активность полученного гидросульфида калия составляла 12,7 милликюри (6,35% по исходной активности серы). Небольшой выход гидросульфида по активности следует отнести за счет несовершенства метода получения сероводорода из серы и парафина.

$\beta$ ,  $\gamma$ -Свинцидимеркаптопропил-*n*-толилсульфид, содержащий  $\text{S}^{35}$ . К раствору 24 г  $\beta$ ,  $\gamma$ -дибромпропил-*n*-толилсульфида в 50 мл спирто-эфирной смеси (1 : 1) прибавляли спиртовый раствор радиоактивного гидросульфида калия и оставляли в колбе, закрытой пробкой, на ночь. Затем осадок бромистого калия отфильтровывали и промывали небольшим количеством эфира. Фильтрат подкисляли ледяной уксусной кислотой до слабокислой реакции, помещали в колбу с обратным холодильником и продували углекислым газом. Отходящие газы из обратного холодильника для поглощения  $\text{H}_2\text{S}^{35}$  пропускали через раствор уксуснокислого свинца. После удаления всего сероводорода полученный раствор дитиола прибавляли к теплomu раствору 12,5 г уксуснокислого свинца в 100 мл воды. Выпавший желтый осадок нагревали для коагуляции на теплой водяной бане, отфильтровывали, промывали на фильтре 500 мл горячей воды, 100 мл спирта и 300 мл эфира, сушили в эксикаторе.

$\beta$ ,  $\gamma$ -Димеркаптопропил-*n*-толилсульфид, содержащий  $\text{S}^{35}$  в меркаптогруппах. А. Свинцовую соль радиоактивного мекаптида растерали палочкой, помещали в склянку Дрекселя с 50 мл эфира и разлагали струей сероводорода в течение 1,5 — 2 ч. Отходящие газы улавливали раствором уксуснокислого свинца. Сернистый свинец отфильтровывали. Фильтрат помещали в колбу с обратным холодильником и продували углекислым газом для удаления сероводорода. Раствор сушили над сульфатом натрия, эфир отгоняли под вакуумом. Получено 4,5 г (45% по дибромиду) мекаптида с  $\text{S}^{35}$  в меркаптогруппах. Общая активность препарата 2,7 милликюри (2,1% в пересчете на активность серы). Найдено SH, % : 27,27;  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{S}_3$ . Вычислено SH, % : 28,70.

Б. Свинцовая соль мекаптида получена, как описано выше. Исходный радиоактивный гидросульфид калия имел общую активность 4,6 милликюри.

Свинцовую соль препарата разлагали 50 мл 15%-ного эфирного раствора хлороводорода до полного исчезновения желтых крупинок. Осадок отфильтровывали и еще раз обрабатывали таким же количеством эфирного раствора хлористого водорода. Фильтраты объединяли, промывали водой до нейтральной реакции, сушили над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли на водяной бане под вакуумом. Выход 5 г (95% по содержанию меркаптогрупп) с общей

активностью 0,95 милликюри. Мекаптид получен в виде бесцветного маслообразного продукта.

4,7-Ди-(*n*-толилмеркаптометил)-1,2,5,6-тетратиа ( $S^{35}$ )-циклооктан (тетрасульфид мекаптида). 1 г  $\beta$ ,  $\gamma$ -димеркаптопропил-*n*-толилсульфида смешивали с 1 г радиоактивного  $\beta$ ,  $\gamma$ -димеркаптопропил-*n*-толилсульфида с общей активностью 0,6 милликюри, растворяли в 50 мл эфира и к раствору постепенно прибавляли раствор 2,2 г иода в эфире и 25 мл воды. Раствор для удаления иодистоводородной кислоты промывали водой до нейтральной реакции, затем небольшим количеством раствора тиосульфата натрия, снова водой, сушили над  $Na_2SO_4$ . Эфир отгоняли под вакуумом. Получено 1,2 г тетрасульфида с общей активностью 0,55 милликюри.

Тиоарсенит мекаптида, содержащий  $S^{35}$ . К раствору, содержащему 2 г мекаптида с удельной активностью 3,2 милликюри в 50 мл спирта, прибавляли 1 г тонкоизмельченного  $As_2S_3$  и нагревали на водяной бане в течение 12 ч. Остаток растворяли в бензоле, отфильтровывали от  $As_2S_3$ , сушили над  $Na_2SO_4$ . Растворитель отгоняли под вакуумом. Выход 1,5 — 2 г с общей активностью 4,8 — 6,2 милликюри.

## Выводы

Синтезирован  $\beta$ , $\gamma$ -димеркаптопропил-*n*-толилсульфид (мекап-тид), содержащий  $S^{35}$  в меркаптогруппах, а также тетрасульфид (продукт его окисления) и тиоарсенит.

Установлено, что при обработке свинцовой соли радиоактивного мекаптида сероводородом в эфире наряду с отщеплением свинца имеет место изотопный обмен серы.

Показано, что разложение свинцовой соли радиоактивного мекаптида эфирным раствором хлористого водорода позволяет получить мекаптид с более высокой активностью.

## Литература

1. Луганский Н. И., Петрунькин В. Е., Мизюкова И. Г., Лысенко Н. М., Локанцев Д. С., Лобода Ю. И. — В кн.: Фармакология и токсикология. «Здоровье», К., 1966, 226.
2. Петрунькин В. Е., Лысенко Н. М. — В кн.: Тезисы докл. I конф. Укр. фарм. общества. Тернополь, 1966, 171.
3. Черепанова В. Н., Волкова Н. В. — В кн.: Фармакология и токсикология, 2. «Здоровье», К., 1966, 254.

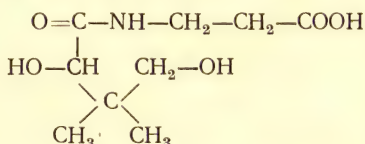


Б. М. Туркевич,  
С. М. Татчин-Капустяк

[Львовский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови, Львовский государственный медицинский институт]

В последнее время все больше внимания привлекают производные роданина, так как среди них открыты препараты, обладающие физиологической активностью. Так, среди соединений этого класса найдены вещества с выраженными антигельминтными [5] и противосудорожными [1, 2] свойствами, а также тормозящие рост *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium italicum*, *Rhizopus nigricans* [6]. В поисках новых физиологически активных препаратов группы роданина и соединений с возможным антиметаболическим действием по отношению к некоторым витаминам группы В нами разработан синтез 3-β-карбоксиэтилроданина из β-аланина и синтез 3-(α, γ-дикарбоксипропил)-роданина из глутаминовой кислоты.

Следует отметить, что β-аланин входит в состав пантотеновой кислоты



которая является частью коэнзима А, играющего важную роль при биологическом ацетилировании, а также синтезе и расщеплении жиров. Аналоги пантотеновой кислоты тормозят рост различных микробов [7—9] и особенно тех видов, для развития которых необходима пантотеновая кислота.

Аналоги пантотеновой кислоты можно разделить на две группы. К первой группе относят те, у которых замещение произведено в β-аланиновой части молекулы. Ко второй группе принадлежат аналоги, у которых замена произведена в пантоиловой части. Следует отметить, что наиболее активными антагонистами метаболита оказались соединения первой группы (например, пантоилтаурин или фенилпантотенон).

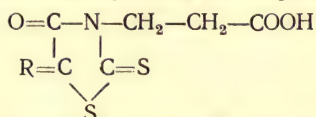
Синтез производных роданина на основе глутаминовой кислоты привлекает внимание потому, что последняя входит в состав молекулы фолиевой кислоты, принадлежащей к стимуляторам роста, и молекулы контергана, вызвавшего в свое время в странах западной Европы массовые явления фокомелии.


## Экспериментальная часть

3-β-Карбоксиэтилроданин и его производные синтезировали конденсацией монохлоруксусной кислоты с дикалиевой солью N-β-карбоксиэтилдитиокарбаминовой кислоты (продукт взаимодействия сероуглерода со щелочным раствором β-аланина) с последующим нагреванием продукта реакции с соляной кислотой и конденсацией образовавшегося 3-β-карбоксиэтилроданина с оксосоединениями [3, 4] (табл. 1).

Таблица 1

### 3-β-Карбоксиэтилроданин и его производные



R	Туберкуло- стическая актив- ность, γ/мл	R	Туберкуло- стическая актив- ность, γ/мл
H <sub>2</sub>	16	α-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH	16
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH	32	2-HOC <sub>10</sub> H <sub>6</sub> CH	0,5
n-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	32	9-C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> CH	4—8
n-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	4	CH <sub>3</sub> —CH	32
n-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	8	CH <sub>2</sub> (COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—C(CH <sub>3</sub> )	32
3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH	16	CH <sub>3</sub> —C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	16
3-CH <sub>3</sub> O-4-HOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH	32	CH <sub>3</sub> —C(C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> )	32
3,4-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH	32	CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —CH	16
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH—CH	8		8

Синтез 5-арилиденпроизводных сложных эфиров 3-β-карбоксиэтилроданина проводили в две стадии. В первой стадии для получения сложных эфиров смесь 2,5 ммоль 3-β-карбоксиэтилроданина и 30 мл соответствующего спирта кипятили в течение 3 ч, пропуская сухой HCl. Избыток спирта отгоняли в вакууме, остаток после растворения в эфире экстрагировали 5%-ным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Эфирные вытяжки сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, отгоняли эфир и оставшееся масло перегоняли в вакууме. Во второй стадии для получения 5-арилиденпроизводных сложных эфиров смесь из 5 ммоль оксосоединения и 5 ммоль сложного эфира в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятили в течение 2 ч. Продукт реакции осаждали водой и перекристаллизовывали дважды из ледяной уксусной кислоты (табл. 2).

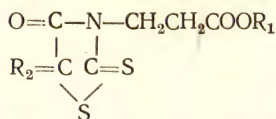
3-(α, γ-Дикарбоксипропил)-роданин и его 5-арилиденпроизводные получали аналогично 3-β-карбоксиэтилроданину и его 5-производным [3, 4] (табл. 3). За исключением 3-β-карбоксиэтилроданина и 3-(α, γ-дикарбоксипропил)-роданина все соединения синтезированы впервые.



Исследование микробиологической активности. Антибактериальную активность веществ изучали по отношению к грамположительным (белому и золотистому стафилококку, гемолитическому стрепто-

Таблица 2

5-Арилиденпроизводные сложных эфиров 3-β-карбоксиэтилоданина

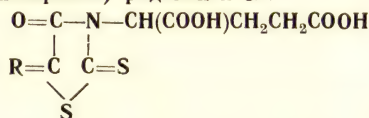


R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Т. пл., °С	Выход, %	Азот, %		Туберкуло- статическая активность, γ/мл
				найде- но	вычис- лено	
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH	112—113	96,4	4,50	4,56	32
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH	83	91,6	4,40	4,36	4
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH	69	85,4	3,90	3,85	32
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	121—122	91,9	7,41	7,36	16
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	119	90,5	7,18	7,10	16
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	139	65,4	7,65	7,69	32
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	113—114	88,8	7,21	7,14	32

кокку, дифтерийной палочке, туберкулезной палочке, возбудителю сибирской язвы) и грамотрицательным бактериям (кишечной, дизентерийной и брюшнотифозной палочкам, клебсиеллам склеромы, палочкам озены и Фридлендера).

Таблица 3

3-(α,γ-Дикарбоксипропил)-роданин и его  
5-арилиденпроизводное



R	Т. пл., °С	Выход, %	Азот, %		Туберкуло- статическая активность, γ/мл
			найдено	вычислено	
H <sub>2</sub>	98—99	67,5	5,41	5,32	32
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH—CH	173—174	84,3	3,59	3,71	32

Исследование проводили методом серийных разведений на синтетической среде Сотона для туберкулезной палочки, для других бактерий — на бульоне Хоттингера. Туберкулостатическое действие препаратов проверяли на стандартных штампах «Академия» и Н<sub>37</sub> — R<sub>0</sub> туберкулезной палочки человеческого типа.

Результаты исследований показали, что испытуемые вещества не влияют на рост грамотрицательных и грамположительных бактерий,

за исключением туберкулезной палочки. Рост туберкулезной палочки тормозят 25 из 47 производных  $\beta$ -аланина в концентрации от 0,5 до 32  $\mu$ /мл, что составляет 53,2% активных соединений. Особо активными являются 5-арилиденпроизводные 3- $\beta$ -карбоксиэтилроданина, среди которых имеется 75% активных соединений. Такое большое количество физиологически активных веществ среди одной группы соединений не может быть случайным и по всей вероятности это явление связано с биохимической имитацией пантотеновой кислоты исследуемыми веществами. Арилиденные группировки (за исключением нитробензилиденовой) усиливают, как правило, туберкулостатическое действие, что, возможно, связано с их способностью усиливать проникновение веществ в клетки.

Противоположно этому только два производных глутаминовой кислоты из двенадцати проявляют слабое туберкулостатическое действие. Таким образом, явление биохимической имитации, вызывающей антагонистическое действие, не может быть распространено на эти вещества.

## Выводы

Описан синтез производных  $\beta$ -аланина и глутаминовой кислоты с тиазолидиновыми циклами. Большинство синтезированных производных  $\beta$ -аланина активно тормозят рост туберкулезной палочки, что, возможно, связано с биохимической имитацией антагонистического типа по отношению к пантотеновой кислоте.

## Литература

1. Западнюк В. Г. — 36. наук. праць Львівськ. мед. ін-ту, 1963, **24**, 39.
2. Западнюк В. Г. — Фарм. и токсик., 1961, **6**, 665.
3. Туркевич Б. М. — ЖОХ, 1965, **35**, 205.
4. Туркевич Б. М. — ХГС, 1956, **5**, 698.
5. Rout M. K. — J. Sci. Ind. Research, 1956, **158**, 422.
6. Kerk G. I., et al. — Med. Land. Ops., Gent, 1953, **18**, 408.
7. Oleson I. I. et al. — Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1950, **73**, 501.
8. Woods D. D. — Bnt. J. Exptl. Path., 1940, **21**, 74.
9. Wolley D. W., White A. G. C. — Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1943, **52**, 106.

## О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗИНА

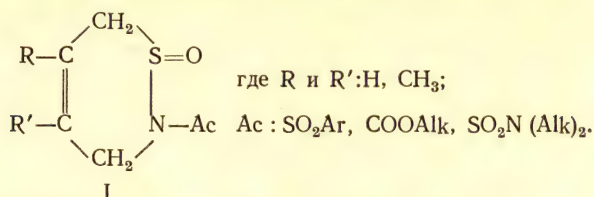
**В. В. Стопкань, Т. И. Черепенко,  
Е. С. Левченко, Я. Г. Бальон**

**(Институт органической химии АН УССР)**

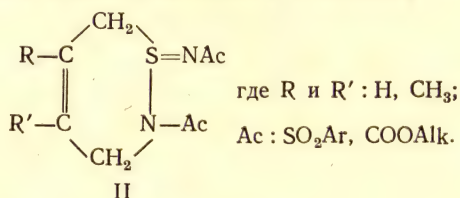
Новый класс соединений — производные тиазина (I), (II) и продукты их гидролиза (III) — изучен в лабораторных условиях на фунгицидную, инсектицидную и бактерицидную активность [1—4].



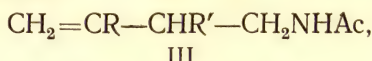
# 1-Оксо-2-ацил-3,6-дигидро-1,2-тиазины



# 1-Ацилимино-2-ацил-3,6-дигидро-1,2-тиазины



# 1-Ациламинобутены-3



где R и R': H, CH<sub>3</sub>;

Ac: SO<sub>2</sub>Ar, COOAlk, SO<sub>2</sub>N (Alk)<sub>2</sub>, P(O)(OAlk)<sub>2</sub>.

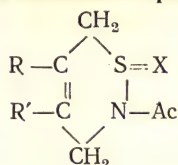
Тиазины (I) и (II) — бесцветные кристаллические вещества, (III) — бесцветные, перегоняющиеся в вакууме жидкости. Все соединения легко растворимы в ацетоне, спирте, диоксане, труднее — в бензоле, четыреххлористом углероде, нерастворимы в воде и петролейном эфире.

Определение фунгицидной и бактерицидной активности тиазинов проводили в чашках Петри на десятидневных культурах фитопатогенных грибов *Alternaria radicina* M. D. et E., *Aspergillus niger* Tiegh., *Fusarium oxysporum* Schlecht., *Piricularia oryzae* Br. et Cav., *Venturia inaequalis* (Cke.) Wint. и бактериях *Xanthomonas nallvacearum* Dowson, выращенных на твердой картофельно-декстрозной среде.

В стерильный картофельно-декстрозный агар, охлажденный до 50—60° С, вносили ацетоновый раствор испытуемого вещества. Тщательно перемешанную среду разливали по 20 мл в стерильные чашки Петри. Грибы высевали тремя небольшими порциями мицелия (2—5 мм) в каждую чашку. Затем чашки с посевами термостатировали двое суток при 23,0—23,4° С, после чего измеряли размер колоний по двум перпендикулярным направлениям. Посевы в контрольных чашках обрабатывали аналогичным образом, но без внесения препарата. За эталон сравнения брали фигов (50%-ный смачивающийся порошок). Повторность опытов четырехкратная.

Таблица 1

Фунгибактериостатическая активность производных тиазина (I) и (II)



R	R'	X	Ac	Концен- трация, %	Подавление роста мицелия гри- бов, в % к контролю				
					<i>Alter- naria</i>	<i>Asper- gillus</i>	<i>Fusa- rium</i>	<i>Ventu- ria</i>	<i>Xan- thamo- nas</i>
H	H	NCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,1	25	0	17	—	—
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,1	25	12	14	—	—
				0,1	68	40	84	87	100
CH <sub>3</sub>	H	O	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,01	12	0	0	0	5
				0,001	10	0	0	0	0
				0,1	17	0	25	—	—
CH <sub>3</sub>	H	NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,01	5	0	0	—	—
				0,001	3	0	0	—	—
				0,1	93	82	100	77	46
H	H	O	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>n</i>	0,01	66	50	82	27	—
				0,001	32	14	18	24	13
				0,1	54	24	63	—	—
CH <sub>3</sub>	H	NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>o</i>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>n</i>	0,01	36	12	32	—	—
				0,001	11	12	6	—	—
				0,1	48	18	56	47	6
H	H	O	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>o</i>	0,01	10	0	15	21	—
				0,001	4	0	13	10	—
				0,1	55	14	33	33	38
H	H	O	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>m</i>	0,01	0	14	0	15	8
				0,001	4	5	3	14	20
				0,1	66	36	67	38	38
H	H	O	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>n</i>	0,01	52	9	13	11	9
				0,001	10	9	5	11	6
				0,1	66	36	67	58	29
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>n</i>	0,01	52	9	8	11	12
				0,001	10	9	0	4	8
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,1	80	41	86	—	—
				0,05	79	100	69	97	19
				0,005	52	100	19	18	7
				0,0005	0	0	0	4	0

Фигон (эталон)

Инсектицидное контактное действие тиазинов изучали на жуках *Calandra oryzae* L. Эталоном служил чистый хлорофос. Повторность опытов трехкратная.

Тиазины и продукты их гидролиза (табл. 1 и 2) проявляют в основном фунгистатическое действие. Наиболее активны вещества с Cl и NO<sub>2</sub> в *para*-положении бензольного ядра.

Если в тиазине кислород заменяется на ацилиминогруппу (табл. 1), активность соединения заметно понижается. Замена в



Таблица 2

Фунгибактериостатическая активность 1-ациламинобутенов-3  
 $\text{CH}_2=\text{CR}-\text{CHR}'-\text{CH}_2-\text{NHAc}$

R	R'	Ac	Концентрация, %	Подавление роста мицелия, в % к контролю					
				<i>Alternaria</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Piricularia</i>	<i>Venturia</i>	<i>Xanthomonas</i>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,1	66	51	83	—	0	41
			0,01	6	0	0	—	0	17
			0,001	2	0	0	—	0	16
H	H	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>n</i>	0,1	93	59	94	83	78	38
			0,01	61	30	69	70	55	20
			0,001	25	18	14	18	15	+8
CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>n</i>	0,1	97	77	95	97	95	31
			0,01	66	41	69	79	55	13
			0,001	17	0	8	16	8	+1
H	H	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>n</i>	0,1	93	46	67	98	67	42
			0,01	35	5	24	93	38	13
			0,001	10	0	8	16	8	+1
CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>n</i>	0,1	66	36	62	93	55	6
			0,01	45	14	33	85	34	+16
			0,001	14	14	10	15	23	+38
CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H H	P(O)(OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	0,1	0	0	30	—	22	0
		SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,1	14	0	29	38	19	33
			0,05	79	100	69	97	97	19
		Фигон (эталон)	0,005	52	100	19	68	18	7
			0,0005	0	0	0	8	4	0

Примечание: «+» — стимуляция роста.

тиазиновом кольце водорода на метильную группу не усиливает активности, что вполне закономерно [5].

Среди веществ, испытанных на *X. malvacearum*, бактерицидное действие обнаружено для 1-оксо-2-фенилсульфонил-5-метил-3,6-дигидро-1,2-тиазина (табл. 1), остальные соединения обладают лишь слабой бактериостатичностью.

Контактное инсектицидное действие тиазинов на жуков *C. oryzae* почти отсутствует. Так, для 1%-ных растворов веществ, смертность жуков на вторые сутки не превышает 5—10%.

## Выводы

Производные тиазина типа (I) и (II) обладают фунгистатической и бактериостатической активностью. Контактная инсектицидность проявляется очень слабо.

## Литература

1. Левченко Е. С., Бальон Я. Г., Кирсанов А. В.— ЖОХ, 1963, 33, 1579.
2. Левченко Е. С., Бальон Я. Г., Кисиленко А. А.— ЖОрХ, 1965, 1, 155.

3. Левченко Е. С., Бальон Я. Г.— ЖОрХ, 1965, 1, 150.
4. Левченко Е. С., Бальон Я. Г.— Пат. СССР, 1417457.
5. Хорсфолл Д. Фунгициды и их действие. ИЛ, М., 1948.

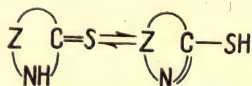
## СПЕРМИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕРКАПТО-БЕНЗАЗОЛОВ

**М. Л. Тараховский, В. В. Рыбакова,  
Е. П. Несынов, П. С. Пелькис**

[Киевский институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии МЗ УССР, Институт органи-  
ческой химии АН УССР]

Изыскание эффективных и в то же время малотоксичных противозачаточных средств продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время предложено большое количество препаратов местного и общего действия, однако нельзя утверждать, что все они при систематическом употреблении не дают различных побочных эффектов. Это несомненно снижает возможность их широкого использования в качестве контрацептивных средств. Поэтому заслуживает внимания дальнейшая разработка вопросов, связанных с изысканием новых противозачаточных препаратов местного действия, поскольку последние менее токсичны по сравнению с гормональными препаратами общего действия, подавляющими процессы овуляции.

В поисках подобных веществ мы остановились в первую очередь на меркаптогетероциклических соединениях, содержащих в  $\alpha$ -положении к имидному атому азота цикла меркаптогруппу. Такие меркаптосоединения отличаются от обычных меркаптанов тем, что меркаптогруппа в них появляется в результате тиаамидо-имида-тиольной таутомерии



где Z — остаток звеньев гетероцикла.

Нами синтезировано и очищено четыре соединения (табл. 1), производных бензазола. В качестве рабочей гипотезы высказано предположение, что структурное сходство по геометрии молекулы производных бензазола и пуринового основания природных нуклеотидов может обеспечить биологическую активность бензазолов как антиметаболитов, проявляющуюся в подавлении активности мужской половой клетки. И действительно, синтезированная нами натриевая соль 2-меркаптобензтиазола обладает выраженной биологической активностью к различным представителям животного



Строение, физико-химические свойства и спермицидная активность  
производных 2-метилмеркаптобензтиазола и дегидразида угольной кислоты

Таблица 1

№ пре- парата	Название вещества	Структурная формула	Цвет	Реакция среды	Максимально разведение, дающее спер- мицидный эффект
1	Натриевая соль 2-меркапто- бензтиазола		Белый	Щелочная (1%-ный р-р, рН9,62)	$3 \cdot 10^{-3}$
2	Натриевая соль 2-меркапто- бензимидазола		»	Щелочная (1%-ный р-р, рН10,80)	$3 \cdot 10^{-3}$
3	Метилсульфат 2-метилтио-3- метилбензтиазолия		»	Кислая	$3 \cdot 10^{-2}$
4	Метилсульфат 2,3-диметил- бензтиазолия		»	»	$2,5 \cdot 10^{-2}$ *
5	Динатриевая соль 1,5-ди- (4-сульфофенил)- 3-0- (4-нитрофенил)-кар- богидразида		Серый	Щелочная	$2,5 \cdot 10^{-2}$
6	Натриевая соль 1,5-дифе- нил-3-(4-сульфофенил)- формаза		Темно- красный	»	$5 \cdot 10^{-2}$

\* При данной концентрации спермицидный эффект не обнаружен, при других концентрациях испытания не проводили.

и растительного мира. В литературе имеется около 80 сообщений о физиологической активности этого соединения: с его помощью предупреждался аллоксановый диабет [28], он влияет на окисление витамина С [15], ингибирует тирозин [23] и тирозиназу [2, 30]; обладает антибактериальными свойствами [25], противотуберкулезным (26) и антиспазматическим [3] действием; убивает *Trichomonas vaginalis* [6], а также *Ascaris lumbricoides* и *Fesciola hepatica* [21—22]; применяется для дезинфекции [20], в качестве синергиста диметилдитиокарбаминовой кислоты [29], радиопротектора [17], антитиреоидного агента [18], дефолианта [7], гербицида [14], фунгицида [12] и пестицида [11]. В работах [1, 3, 4, 13, 16] представлены данные о токсичности 2-меркаптобензтиазола, а также сообщены случаи возникновения дерматитов [19, 24]. Мы разработали методику очистки технического 2-меркаптобензтиазола (каптакса) от примесей, вызывающих дерматиты. Очистка заключается в хроматографировании диоксанового раствора каптакса на окиси алюминия, осаждении продукта водой, переосаждении его из щелочного раствора уксусной кислотой и переводе очищенного 2-меркаптобензтиазола в его натриевую соль (№ 1) в спиртовом растворе едкого натра. Спиртовой раствор соли (№ 1) подвергли дробной кристаллизации и для исследований использовали фракцию, растворимую без мути как в дистиллированной воде, так и в изотоническом растворе хлористого натрия. Очищенный препарат дерматитов не вызывал.

Натриевая соль 2-меркаптобензимидазола (№ 2) получена дробным осаждением ее из спиртового раствора щелочи эфиром. Четвертичные соли бензтиазола (№ 3, 4) синтезированы по методам [5, 27].

Поскольку некоторые из гидразидов карбоновых кислот обладали выраженной спермицидной активностью [8], последняя была проверена на двух производных дигидразида угольной кислоты (табл. 1, препараты 5, 6), синтезированных по методу [9].

Спермицидную активность соединений изучали на сперме человека, определяя *in vitro* (при микроскопировании) минимальную концентрацию, при которой препарат, растворенный в изотоническом растворе хлористого натрия, оказывал немедленный (не более 1 мин) и полный спермицидный эффект (табл. 1). Контрацептивную активность исследовали в опытах на самках крыс, которым в дни течки систематически вводили во влагалище препараты, после чего подсаживали к ним самцов. Наличие беременности определяли по влагалищным мазкам в различные сроки беременности.

Параллельно исследовали токсичность препаратов и их влияние на микрофлору влагалища женщины. Тератогенное и токсическое влияние соединений на плод изучали путем парентерального введения препаратов беременным самкам крыс и кроликов.

Наиболее эффективными оказались натриевые соли 2-меркаптобензтиазола и 2-меркаптобензимидазола. По спермицидной активности они близки к грамицидину, вызывающему при разведении



$1 \cdot 10^{-3}$  [10] полное прекращение движения сперматозоидов, и к хинозолу, который, по нашим данным, оказывал 100%-ный спермицидный эффект в разведении  $2-4 \cdot 10^{-3}$ .

При переходе к четвертичным солям метилированного 2-меркаптобензтиазола или замене меркаптогруппы на метильную спермицидное действие резко ослаблялось (№ 3) или вовсе прекращалось (№ 4). Малоэффективными оказались и производные дигидразида угольной кислоты (№ 5, 6).

Оба активные спермицидные вещества (№ 1 и 2) показали выраженный контрацептивный эффект. Ни у одной из 20 подопытных крыс не возникла беременность на протяжении 1 месяца при влагалищном введении указанных препаратов. В контрольных наблюдениях на 10 самках за этот же период беременность наступила у 8.

Таблица 2

**Токсичность и антимикробные свойства натриевых солей  
2-меркаптобензазолов**

№ препарата	ЛД <sub>50</sub> для мышей при внутривенном введении, мг/кг	Разведение	Ширина зоны задержки роста микробов, мм		
			<i>Bacillus vaginalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli</i> 240
1	$320 \pm 36,7$	$1 \cdot 10^{-2}$	12	12	14
		$1 \cdot 10^{-1}$	22	24	30
2	$254 \pm 13,4$	$1 \cdot 10^{-3}$	Задержки нет	Задержки нет	Задержки нет
		$1 \cdot 10^{-2}$	То же	То же	То же
		$1 \cdot 10^{-1}$	8	6	8

Изучены токсичность и степень влияния меркаптобензазолов (№ 1, 2) на микрофлору влагалища женщины (табл. 2). Они оказались малотоксичными веществами. Замещение в бензазоле тиазольного гетероцикла на имидазольный привело к некоторому усилению токсичности и вместе с тем — к ослаблению антимикробных свойств. В то время как 1%-ные и, особенно, 10%-ные растворы соединения 1 подавляли рост как сапрофитов, так и патогенных бактерий, натриевая соль 2-меркаптобензимидазола лишь при высокой концентрации (10%) оказывала слабый антимикробный эффект. Следует отметить, что препарат № 1 показал трихомоноцидную активность при минимальной трихомоноцидной концентрации 0,0156—0,0039%\*. Эти данные согласуются с исследованиями трихомоноцидной активности 2-меркаптобензтиазола [6].

Представляло интерес сопоставить влияние препаратов № 1 и 2 на плод. Испытание проведено на 15 беременных крысах и 2 бере-

\* Трихомонодоцидную активность определял И. К. Падченко.

менных крольчихах. Препараты в дозе 2 мг/кг подкожно вводили: крысам однократно на 9, 13-й день или ежедневно с 1 по 13-й день беременности; кроликам — ежедневно с 1 по 15-й день беременности. Животных забивали перед родами: крыс — на 19-й, крольчих — на 30-й день беременности и подсчитывали количество мертвых и живых плодов, а также число плацент. При этом обнаружены существенные различия во влиянии данных соединений на плод. В опытах на крысах препарат № 1 в одной трети случаев (у 5 животных из 15) вызывал рассасывание плодов на ранних стадиях развития (рисунок). Зарегистрировано наличие маловесных плодов.

Тератогенный эффект препарата № 1 у крысят проявился в наличии культи одной из лапок, дефектах развития крупных трубчатых костей конечностей (искривление локтевой кости, укорочение плечевой кости).

Препарат № 1 оказывал токсическое влияние и на плод крольчих: из 22 родившихся крольчат три родились мертвыми (в стадии резорбции).

В то же время натриевая соль 2-меркаптобензимидазола в аналогичных дозах и условиях ни в одном из опытов не вызвала токсического или тератогенного эффекта на плод животного.

Таким образом, замена иминогруппы бензимидазольного цикла на атом серы увеличивает антимикробное действие и вызывает появление токсического и тератогенного действия на плод; контрацептивный и спермицидный эффекты при этом не изменяются.



Резорбированные плоды в матке крысы, получившей однократно (на 9-й день беременности) препарат № 1 в дозе 2 мг/кг подкожно.

## Выводы

Установлена спермицидная и контрацептивная активность у натриевых солей 2-меркаптобензимидазолов, которые при концентрации их в изотоническом растворе хлористого натрия  $3 \cdot 10^{-3}$  (разведение) вызывают в течение 1 мин 100%-ную гибель сперматозоидов человека. Контрацептивный эффект изучали на самках кроликов и крыс при влагалищном введении препарата.

Установлено токсическое и тератогенное действие на плод натриевой соли 2-меркаптобензимидазола. Натриевая соль 2-меркаптобензимидазола такими свойствами не обладает. Она также не оказывает влияния в спермицидных концентрациях на микрофлору влагалища женщины.



## Литература

1. Воробьева Р. С., Мезенцева Н. В.— Гигиена труда и проф. заболеваний, 1962, **6**, 7, 28.
2. Дыбан А. П., Туркевич Н. М., Сеник А. Ф.— Фарм. и токсик., 1960, **23**, 427.
3. Западняк В. Г.— Фарм. ж., 1962, **17**, 36.
4. Каспаров А. А.— Гигиена труда и проф. заболеваний, 1957, **1**, 1, 24.
5. Киприанов А. И., Пазенко З. М.— Сб. научных работ Института органической химии АН УРСР, 1947, в. 13, 68.
6. Колосова М. О., Чалая Л. Е., Воронина З. К.— Мед. паразитология и паразитарные болезни, 1961, **30**, 703.
7. Куликова М. В.— Механизация хлопководства, 1961, 9, 6.
8. Лыгина Т. И., Санборская Е. П., Хилько О. К.— Сб. трудов III съезда акуш.-гинекологов УССР. «Здоровье», К., 1962, 290—293.
9. Несынов Е. П., Пелькис П. С.— ДАН УРСР, 1962, **8**, 1080.
10. Першин Г. Н., Милованова С. Н.— Акуш. и гинекол., 1959, **6**, 15.
11. Пат. США 2900293, 18.8.1959 г.; Ch. A., 1960, **54**, 809 c.
12. Darby R. T., Kempton A. C.— Textila Res. J., 1962, **32**, 548; Ch. A., 1962, **57**, 11415 d.
13. Dieke S. H., Allen G. S., Richter C. P.— J. Pharmacol., 1947, **90**, 260.
14. Everitt E. L., Sullivan M. X.— J. Wash. Acad. Sci., 1940, **30**, 125; Ch. A., 1940, **34**, 41077.
15. Fenech C., Tommasini A., Valenti G.— Gazz., 1962, **92**, 406.
16. Gaul L. E.— J. Invest. Dermatol., 1957, **29**, 105; Ch. A., 1959, **53**, 19423 c.
17. Guern J.— Compt. rend., 1960, **251**, 1035.
18. Hartmann L. F., Portela A., Cardeza A. F.— Rev. Soc. Argentina biol., 1954, **30**, 87; Ch. A., 1955, **49**, 2612 c.
19. Herrmann W. P., Schulz K. H.— Dermatologica, 1960, **120**, 127; Ch. A., 1964, **60**, 8545 b.
20. Huttrell E. S., Crowder L. V., Wells H. D.— Plant Disease Repr., 1955, **39**, 756; Ch. A., 1956, **50**, 3699 f.
21. Mackie A.— Mfg. Chemist., 1960, **31**, 97; Ch. A., 1960, **54**, 12396 g.
22. Mackie A., Stewart G. M., Mistr A. L.— Arch. intern. pharmacodyname, 1955, **103**, 187; Ch. A., 1956, **50**, 9595 f.
23. Migaki K., Enomoto T.— J. Pharm. Soc. Japan, 1957, **77**, 103; Ch. A., 1957, **51**, 5862 i.
24. Miller O. G., Blank I. H.— Leather and Shoes, 1952, **124**, 14, 8, 36; Ch. A., 1953, **47**, 1427 f.
25. Moys A., Blockinger G., Schwartz E.— Česk. Dermatol., 1964, **39** (4), 269; Ch. A., 1964, **61**, 15068 d.
26. Moys A., Schwartz E., Blockinger G.— Bratislav. Lekarske Listy, 1963, **43 II** (6), 325; Ch. A., 1964, **60**, 7351 c.
27. Mumm O., Hinz H.— J. Diederichsen, Ber., 1939, **72**, 2107.
28. Okamoto K., Taii T., Koso H., Takenaka N.— Tohoku J. Exptl. Med., 1955, **61** suppl 3, 36; Ch. A., 1955, **49**, 16238 a.
29. Somerville A. A.— Пат. США 2776922, 8. I. 1957 r; Ch. A., 1957, **51**, 6074 e.
30. Tsukamoto T., Taniguchi T.— J. Invest. Dermatol., 1958, **30**, 305; Ch. A., 1959, **53**, 20528 b.

И. Ф. Владимирцев, Б. Е. Билич,  
В. М. Черкасов, С. С. Дяченко

[Институт органической химии АН УССР,  
Киевский институт эпидемиологии, микро-  
биологии и паразитологии]

Нафтохиноны известны как вещества, обладающие фунгицидной и антибактериальной активностью. Например, 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон (фигон) является фунгицидом [1] и проявляет также противовирусную активность [2]; 6-метил-1,4-нафтохинон, 2-окси-1,4-нафтохинон (юглон), 2-метокси-1,4-нафтохинон, 2,3-диметокси-1,4-нафтохинон и другие [3], известны как антибиотические вещества. Антимикробное действие на дрожжеподобные грибы обнаружено у витамина К<sub>5</sub> [4] и викасола (бисульфитного производного 2-метил-1,4-нафтохинона) [5].

В обзорной литературе по фунгицидным и фунгистатическим веществам [4—7] отсутствуют данные о влиянии нафтохинонов (за исключением упомянутых выше препаратов витамина К) на рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Поэтому представляло интерес изучить антимикробное действие некоторых синтетических нафтохинонов на *Candida albicans* и на другие микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* 209, *Bacterium coli communae*, *Epidermophyton Kaufmanni* — Wolf).

### Методика испытаний

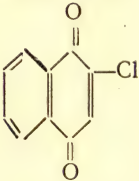
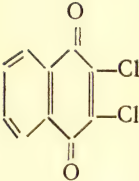
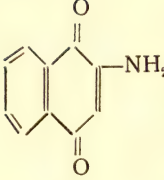
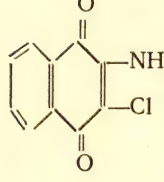
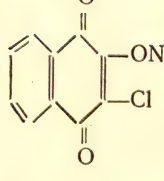
Первично антимикробную активность органических веществ определяли методом диффузии в агар [9]. Так как исследуемые нафтохиноны плохо растворяются в воде, но хорошо — в органических растворителях (метаноле, ацетоне или диметилформамиде), то для улучшения диффузии веществ в агаровую среду добавляли 1—2% органического растворителя, который в этой концентрации не задерживал рост микробов.

Степень антимикробной активности веществ, дававших зону задержки роста исследуемых бактерий и грибов, определяли методом серийных разведений в питательной среде [8].

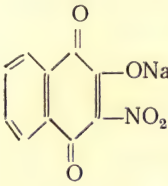
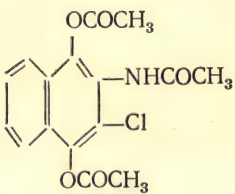
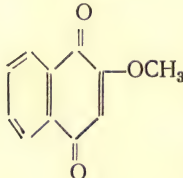
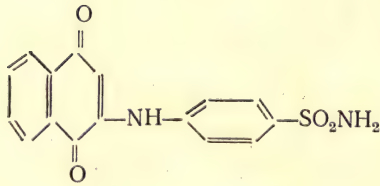
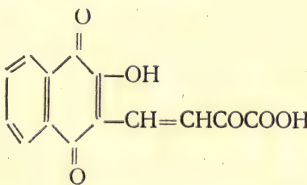
*Candida albicans* выращивали на среде Сабуро при 34° С, учет роста проводили через двое суток; стафилококки и кишечные палочки культивировали на мясо-пептонном агаре и бульоне при 37° С, результаты учитывали через сутки. Эпидермофитон выращивали на жидкой среде Сабуро при 28° С в течение 10 дней (таблица).



# Антимикробная активность нафтохинонов

Формула	Минимальная концентрация, задерживающая рост микробов, $\gamma/\text{мл}$		
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>	<i>Candida albicans</i>
	>100	>100	0
	—	—	100
	>100	>100	30
	>100	>100	15
	>100	>100	>100

Продолжение таблицы

Формула	Минимальная концентрация, задерживающая рост микробов, $\gamma/\text{мл}$		
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Bacterium coli communae</i>	<i>Candida albicans</i>
	>100	>100	0
	>100	>100	>100
	>100	0	>100
	—	—	>100
	0	0	0

Примечание: «—» — антимикробную активность не изучали;  
«0» — антимикробная активность не обнаружена.



## Экспериментальные данные

Наиболее сильное антикандидозное действие оказывал 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинон (15  $\gamma/\text{мл}$ ). 2-Амино-1,4-нафтохинон в два раза слабее тормозил рост *Candida albicans*.

У 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (фигона) (100  $\gamma/\text{мл}$ ) обнаружено угнетающее действие на рост *Candida albicans*. 2-Амино-3-хлор-1,4-нафтохинон в концентрации 1  $\gamma/\text{мл}$  среды задерживал рост эпидермофитона Кауфмана — Вольфа.

На стафилококк и кишечную палочку некоторые из исследованных нафтохинонов оказывали лишь слабое антимикробное действие ( $>100 \gamma/\text{мл}$ ).

Выраженное угнетающее действие 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинона на рост *Candida albicans* и эпидермофитона Кауфмана — Вольфа позволяет рекомендовать это соединение для дальнейших испытаний с целью изучения возможности применения его для лечения грибковых заболеваний кожи у человека.

## Литература

1. Мельников Н. М., Баскаков Ю. А. Химия гербицидов и регуляторов роста растений. Госхимиздат, М., 1962, 133.
2. Крафт М. Я. — ЖВХО, 1965, 10, 6, 630.
3. Шемякин М. М. и др. Химия антибиотиков, 1. Изд-во АН СССР, М., 1961, 436.
4. Елинов Н. П. Патогенные дрожжеподобные организмы. «Медицина», М., 1964, 155.
5. Ариевич А. М. — ЖВХО, 1965, 10, 6, 658.
6. Берд Р., Эйнсхурт Г. — В кн.: Стратегия химиотерапии. ИЛ, М., 1960, 354.
7. Фейер Э. и др. Медицинская микология и грибковые заболевания. Изд-во АН Венгрии, Будапешт, 1966, 449.
8. Гров Д. С., Рендалл В. А. Руководство по лабораторным методам исследования. Медгиз, М., 1958, 236.
9. Неггманн W. — Med. Monatsschr., 1954, 8, 3, 192—195.

## К ВОПРОСУ ОБ АНТИМИКРОБНОЙ И ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ АЛКОКСИАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1, 3-ДИОКСАНОВ

**А. В. Богатский, Л. А. Бланк,  
Г. А. Кожанова, Н. Л. Гарковик,  
Г. И. Горяшина, А. И. Грень,  
А. И. Дроздовская, О. С. Степанова**  
(Одесский государственный университет  
им. И. И. Мечникова, Одесский научно-исследовательский институт стоматологии)

Ранее мы сообщали об испытании некоторых алкоксиалкилзамещенных 1,3-диоксанов (I) в качестве антимикробных и фунгицидных препаратов [1], в ходе которых показана антимикробная активность некоторых представителей этого

ряда в отношении *Bacterium coli*, а также грибов *Penicillium cyclopium* и *Aspergillus niger*.

Продолжая эти исследования, мы изучили активность некоторых новых производных этого же типа (I) в отношении других микроорганизмов. Для работы были использованы следующие производные 1,3-диоксанов, синтезированные нами ранее [2—5]: 2-метил-5-изопропил- (II), 2-изопропил-5-пропил- (III), 2,5-диизопропил- (IV), 2-фенил-5-пропил- (V), 2-циклогексил-5-пропил- (VI), 5-метоксиметил-1,3-диоксаны, 2-метил-5-этил- (VII), 2-изопропил-5-этил- (VIII), 2-фенил-5-этил- (IX), 2-метил-5-изопропил- (X), 2-фенил-5-изопропил- (XI), 2-метил-6-аллил- (XII), 2-изопропил-5-аллил- (XIII), 5 $\alpha$ -метоксиэтил-1,3-диоксаны; 2,5-диметил- (XIX), 2-изопропил-5-метил- (XV), 2-фенил-5-метил- (XVI), 2-циклогексил-5-метил- (XVII), 2-*o*-оксифенил-5-метил- (XVIII), 5-изопропоксиэтил-1,3-диоксаны и 2, 4, 5, 6-тетраметил-5 $\alpha$ -метоксиэтил-1,3-диоксан (XIX).

Таким образом, испытания охватили довольно много соединений типа I, причем одной из задач, поставленных в настоящем эксперименте, было изучение влияния заместителей в различных положениях диоксанового цикла на антимикробную активность (I).

Работу проводили по следующим методикам. Начальные разведения (I) готовили в 70%-ном этиловом спирте с последующим разведением дистиллированной водой или мясо-пептонным бульоном (МПБ) до нужных концентраций (0,05—10%). Определения проводили в нейтральной среде. В качестве тест-микробов использовали штаммы золотистого стафилококка 209, патогенного стафилококка и патогенной кишечной палочки 163 и 1789.

Микробные взвеси готовили на МПБ из 18—24-часовых агаровых культур. Определение чувствительности микробов к I исследовали методом серийных разведений в МПБ и физиологическом растворе и методом, в котором исследуемые вещества без растворителя добавляли к мясо-пептонному агару (МПА).

В пробирки с растворами соединений I и в контрольные, не содержащие I, вносили бульонные взвеси тест-микробов из расчета 200 000 микробных тел на 1 мл.

При добавлении веществ к агару микробную взвесь вводили внутрь агара, расплавленного и затем охлажденного до 45° С, либо проводили посев штрихом 200-тысячной микробной взвеси в количестве одной стандартной петли на поверхности агара в чашках Петри. Посевы помещали в термостат при температуре 37° С на 18-24 ч.

Из пробирок по истечении указанного срока делали пересевы на чашки с МПА и результаты учитывали на следующие сутки.

Опыты на золотистом стафилококке 209 показали, что соединения II—VI оказывали в концентрации 0,1% антимикробное действие. Наиболее активны препараты III, IV и VI. Действие проявилось в сильном угнетении микробного роста иногда до полного подавления (при посеве микробной взвеси на поверхности агара).



Таблица  
Антимикробное действие стереоизомеров соединений типа I и наиболее активного соединения XIX

Тест-микробы	XIX		VIII-транс		VIII-цис		IV-транс	IV-цис	XIII-транс	XIII-цис
	0,1 %	0,05 %	0,1 %	0,05 %	0,1 %	0,05 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
<i>Staphylococcus aureus</i> 209	—	—	—	Испытания не проводили	Испытания не проводили	+++	+++	—	—	—
<i>Staphylococcus</i> (патогенный штамм)	—	—	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Bacterium coli</i> 163	—	—	—	Испытание не проводили	—	Испытание не проводили	—	—	—	+
<i>Bacterium coli</i> 1789	—	—	+++	+++	+++	+++	Испытания не проводили			

При посеве на МПА из опытных пробирок с раствором IV вырастали единичные колонии стафилококка. Бактериостатическое действие веществ III и VI менее выражено, а II и V — слабое.

В группе соединений VII—XI (в концентрации 0,1%) наибольшую активность проявил препарат VIII. Соединения VII и IX—XI показали лишь слабое бактериостатическое действие, угнетение микробного роста по сравнению с контролем было незначительным.

Из группы веществ XII—XIX наиболее активно соединение XIX. Высокой активностью обладал также препарат XVIII, при действии которого в концентрации 0,1% наблюдали полное подавление микробного роста золотистого стафилококка 209 при посеве из 24-часовых контактов. В концентрации 0,05% антибиотические свойства этого препарата несколько ослабли, однако наблюдался сильный бактериостатический эффект. Соединения XII, XIV—XVII оказывали слабое действие на золотистый стафилококк 209.

Препарат XIX не менял своей высокой активности даже в концентрации 0,05% и оказался высокоэффективным в отношении патогенного стафилококка и *Bacterium coli* 1789, на которые оказывали очень малое влияние все перечисленные выше вещества. Соединение XIX также полностью подавляло рост четырехсуточных спорообразующих культур *Bacillus mesentericus* (в концентрации 0,1%) и *Bacillus Anthracoides* (в концентрации 0,5%).

Как видно из приведенных данных, соединения типа I с метоксиметильными и  $\alpha$ -метоксиэтильными группами активнее, чем соединения с изопропоксисалкильными группами. Это отчетливо видно при сопоставлении активности соединений IV, VIII и XV. Подобные факты отмечались нами ранее на примере других соединений типа I [1].

Далее, изменение радикала в продолжении 2 более существенно влияет на бактерицидные свойства соединений типа I, чем замещение в положении 5. Действительно, несмотря на изопропоксильную группу, соединение XVIII оказывается активнее других препаратов с метоксисалкильной группой.

Ранее мы отмечали [1], что введение объемных и разветвленных радикалов в положение 5 уменьшает активность соединений типа I. В рассматриваемых примерах это полностью подтверждается, однако изменение заместителей в положении 2 приводит к противоположному эффекту. Действительно, введение изопропильного радикала в положение 2 резко усиливает антимикробную активность соединений типа I. Так, IV, VIII и XIII наиболее активны из всех изученных соединений II—XVII. Возможно, здесь играет роль индукционное влияние радикалов в положении 2.

С целью дальнейшего изучения наиболее активных соединений из группы II—XVII мы провели опыты по исследованию сравнительной микробиологической активности *цис-транс*-изомеров IV, VIII, и XIII (таблица).

Как видно из таблицы, *цис-транс*-изомеры оказывают неодинаковое по силе действие на рост микроорганизмов. В случае диоксанов с  $\alpha$ -метоксиэтильной группой в положении 5 наиболее активными являются *транс*-изомеры. В случае соединения с метоксиметильной группой более активен *цис*-изомер.

Из таблицы следует также, что соединения с метоксиэтильной группой более активны, чем с метоксиметильной группой. Это подтверждается и тем, что только препараты VIII оказывают фунгистатическое действие на грибы *Candida albicans*.

## Выводы

Показано, что соединения, содержащие метоксисалкильную группу, более активны, чем соединения с изопропоксисалкильной группой, а замещение атомов водорода в положении 2 диоксанового цикла на изопропильный радикал повышает антимикробную активность этих соединений по сравнению с веществами, имеющими в положении 2 метиловый и фенильный радикал.

Наиболее активным из изученных препаратов оказался 2, 4, 5, 6-тетраметил-5- $\alpha$ -метоксиэтил-1,3-диоксан, который обладает наибольшим антимикробным действием в отношении стафилококка, кишечной палочки и спорообразующих бактерий.



Изучена антимикробная активность некоторых стереоизомерных 1,3-диоксанов и показано, что конфигурация молекулы существенно влияет на антимикробную активность, причем это влияние, повидимому, своеобразно проявляется в каждом гомологическом ряду.

## Литература

1. Богатский А. В. и др.— В кн.: Физиологически активные вещества. «Наукова думка», К., 1966, 125.
2. Гарковик Н. Л., Богатский А. В., Андронати С. А., Басалаева Л. В.— ХГС, 1966, 674.
3. Богатский А. В., Гаркович Н. Л.— В кн.: Проблемы органического синтеза. Изд. ЖОХ, М., 1965, 42.
4. Горяшина Г. И. и др.— ХГС, 1968, 391.
5. Богатский А. В. и др.— IX Менделеевский съезд. Рефераты и сообщения, 5. К., 1965, 108—109.

### ПРОИЗВОДНЫЕ ЛЕПИДИНИЯ КАК РЕГУЛЯТОРЫ РОСТА И РАЗВИТИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ. СООБЩЕНИЕ I. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ МОНОМЕТИНОВЫХ И ХИНОСТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ПРОИЗВОДНЫХ N-АРИЛЛЕПИДИНИЯ НА РОСТ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В КОНОПЛЕ И ОГУРЦАХ

Б. М. Гуцуляк, И. Н. Бутницкий

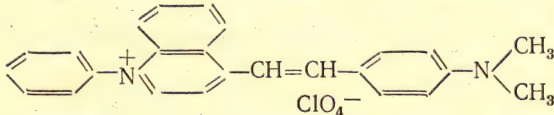
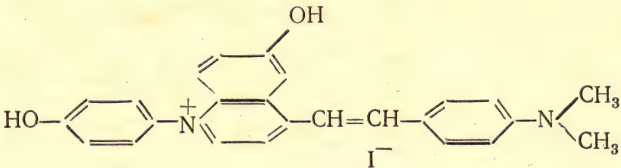
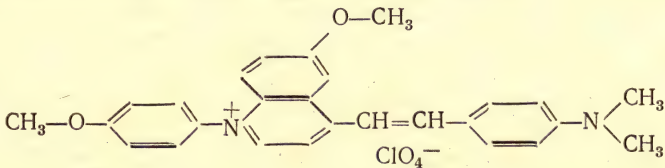
(Ивано-Франковский государственный педагогический институт)

В настоящее время широко изучаются химические соединения, которые обладают способностью активировать биохимические процессы растительного организма. По мнению Ракитина [9], важнейшим фактором химизации сельского хозяйства в настоящее время становятся синтезированные в лабораториях биологически активные вещества, которые хотя и не требуются для нормальной жизни растений, но в малых дозах стимулируют их жизнедеятельность и при этом играют важную роль в повышении производительности сельскохозяйственных культур.

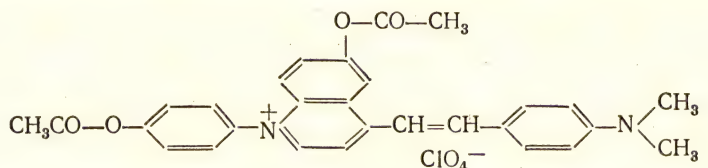
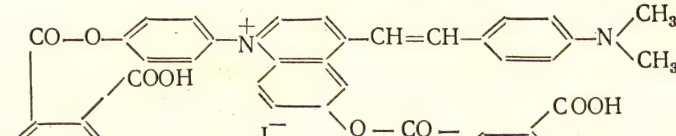
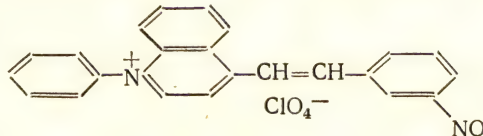
Известно, что некоторые метиновые и стироловые красители проявляют на растениях ростстимулирующее действие [4—5, 11—14]. Поэтому представляло интерес исследовать в этом отношении новые красители, синтезированные [6—8] на основе солей лепидиния (табл. 1).

Вначале изучали влияние упомянутых соединений на прорастание семян конопли и огурцов. Для этого отбирали по 100 штук хорошо выполненных и одинаковых по внешнему виду семян конопли (*Canabis sativa* L.) сорта Южная Черкасская и огурцов (*Cucumis sativus* L.) сорта Нежинские. Отобранные семена намачивали на фильтровальной бумаге в чашках Петри в растворах лепидиние-

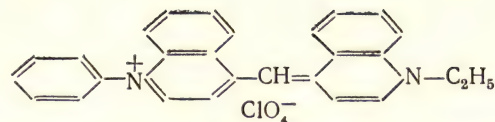
Свойства исследуемых монометиновых и хиностириловых красителей

№ соединения	Формула и название красителя	Т. пл., °C (с разложением)	Максимум поглощения, мкм	Литература
II	 (1-фенилхинолин-4)- <i>n</i> -диметиламиностирилперхлорат	241	578	[6]
III	 (1- <i>n</i> -оксифенил-6-оксихинолин-4)- <i>n'</i> -диметиламиностирилиодид	258—260	568	[8]
IV	 (1- <i>n</i> -метоксифенил-6-метоксихинолин-4)- <i>n'</i> -диметиламиностирилперхлорат	251—252	582	[8]



№ соединения	Формула и название красителя	Т. пл., °С (с разложением)	Максимум поглощения, мμк	Литература
V	 <p>(1-<i>n</i>-ацетоксифенил-6-ацетоксихинолин-4)-<i>N,N</i>-диметиламинстирилперхлорат</p>	245—246	596	(8)
VI	 <p>(1-<i>n</i>-фталилоксифенил-6-фталилоксихинолин-4)-<i>N,N</i>-диметиламиностирилиодид</p>	Разлагается	—	—
VII	 <p>(1-фенил хинолин-4)-<i>m</i>-нитростирилперхлорат</p>	Разлагается	—	—

VIII



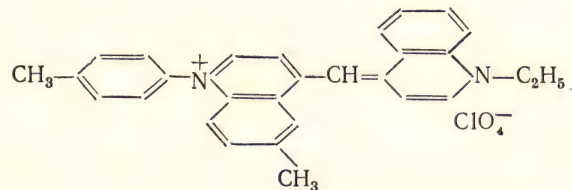
(1-фенилxинолин-4)-(1'-этилxинолин-4')-монометинцианинперхлорат

145—147

592

[6]

IX

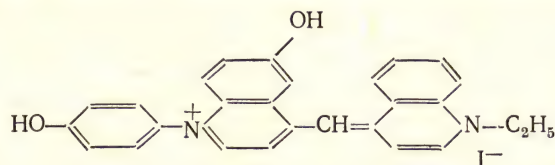
(1-*n*-толил-6-метилxинолин-4)-(1'-этилxинолин-4')-монометинцианинперхлорат

149—150

598

[7]

X

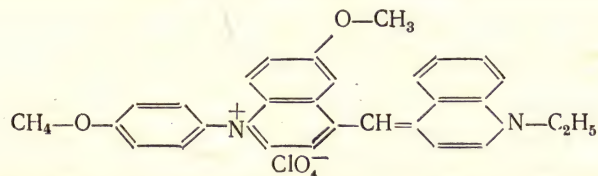
(1-*n*-оксифенил-6-оксикинолин-4)-(1'-этилxинолин-4')-монометинцианиниодид

180

604

[8]

XI

(1-*n*-метоксифенил-6-метоксикинолин-4)-(1'-этилxинолин-4')-монометинцианинперхлорат

197—200

607

[8]



Таблица 2

Влияние различных концентраций производных лепидиния  
II—XI на прорастание корней огурцов  
(четырёхдневные проростки)

№ соединения	Увеличение корешков огурцов (в см) при концентрации производных лепидиния			
	0,001%	0,0001%	0,00001%	0,000001%
I	2,5±0,16	—	4,4±0,18	5,5±0,39
II	2,6±0,14	3,7±0,12	3,5±0,23	3,2±0,16
III	3,0±0,27	3,8±0,08	3,3±0,11	2,9±0,14
IV	2,8±0,18	2,7±0,16	4,2±0,19	4,3±0,10
V	2,5±0,19	3,4±0,16	3,5±0,17	3,2±0,12
VI	2,3±0,12	3,5±0,10	3,6±0,16	3,6±0,14
VII	1,9±0,12	3,0±0,18	2,2±0,15	3,1±0,20
VIII	2,5±0,11	3,8±0,22	2,8±0,16	3,2±0,13
IX	2,2±0,11	3,6±0,17	4,3±0,13	2,8±0,08
X	2,5±0,15	2,9±0,29	3,3±0,13	3,0±0,14
XI	1,9±0,25	3,4±0,16	3,7±0,11	3,0±0,16
Конт- роль	3,0±0,12	3,0±0,12	3,0±0,12	3,0±0,12

вых производных (II—XI) следующих концентраций: 0,001, 0,0001, 0,00001 и 0,000001%. Контролем служили семена, намоченные в дистиллированной воде, а также в растворах гетероауксина (I) аналогичных концентраций. После четырех дней прорастания при 20—22° С проведено измерение длины корешков (табл. 2, 3). Результаты измерений указывают на то, что некоторые соединения из

Таблица 3

Влияние различных концентраций производных лепидиния  
II—XI на прорастание корней конопли  
(четырёхдневные проростки)

Соединение	Увеличение корешков конопли (в см) при концентрации производных лепидиния			
	0,001%	0,0001%	0,00001%	0,000001%
I	2,6±0,16	2,2±0,15	2,7±0,11	2,5±0,11
II	1,6±0,16	2,2±0,16	2,4±0,11	2,8±0,13
III	1,6±0,14	2,9±0,16	2,8±0,20	2,6±0,17
IV	2,1±0,09	2,1±0,10	2,4±0,11	2,4±0,09
V	2,3±0,20	2,8±0,13	3,9±0,24	2,4±0,13
VI	2,4±0,14	1,4±0,16	2,7±0,13	2,9±0,14
VII	2,1±0,16	2,4±0,10	2,5±0,13	2,6±0,12
VIII	1,6±0,12	2,0±0,17	3,0±0,20	2,4±0,09
IX	0,6±0,14	2,2±0,16	2,5±0,10	2,3±0,14
X	2,1±0,09	2,1±0,09	2,9±0,22	2,3±0,14
XI	1,4±0,10	1,7±0,11	3,3±0,37	2,5±0,08
Конт- роль	2,0±0,08	2,0±0,08	2,0±0,08	2,0±0,08

производных лепидиния при соответствующем разведении усиливают интенсивность прорастания семян. Наиболее эффективными концентрациями изучаемых соединений оказались для огурцов 0,0001 и 0,00001%-ная, а для конопли — 0,00001%-ная.

Опыты показали, что лепидиниевые производные неодинаково влияют на прорастание разных видов растений. Так, наилучшую стимулирующую способность при намачивании семян огурцов показали соединения IV, IX и хорошую — II, V, VI, XI. Препарат IV увеличил прирост корешков до 170% по сравнению с контролем.

В идентичном опыте с коноплей лучшими стимуляторами оказались соединения III, V, VIII, X, XI, а некоторые (V и XI) увеличивали прирост корешков на 165 и 195%.

Интересно отметить, что такой сильный стимулятор роста, как гетероауксин, в опытах с огурцами проявил несколько большую активность (183%), чем самые активные среди исследуемых соединений (например, IV и IX — 143%). Однако в опытах с коноплей гетероауксин был менее активен, чем производные лепидиния (I — 135%, а V — 195%).

В вегетационный период 1965 г. мы проводили полевые опыты с коноплей. Отобранные семена конопли сорта Южная Черкасская по 200 штук намачивали в 0,0001%-ных растворах производных лепидиния (V—IX) в течение 36 ч. Наклюнувшиеся семена высевали рядками в почву. На протяжении вегетации дважды (во время появления третьей и шестой пар настоящих листьев) растения опрыскивали 0,00001%-ными растворами соответствующих соединений лепидиния. Контрольные растения идентично обрабатывали водой. В наиболее важных фазах развития измеряли высоту травостоя растений (табл. 4).

Таблица 4  
Рост конопли (высота, в см) под воздействием производных лепидиния (V—IX)

Фаза развития растения	V	VI	VII	VIII	IX	Контроль
Две пары листьев *	1,9 ± 0,06	3,0 ± 0,36	2,8 ± 0,24	3,7 ± 0,15	3,8 ± 0,13	1,9 ± 0,34
Шесть пар листьев	44,8 ± 1,89	47,3 ± 2,05	47,1 ± 1,02	43,2 ± 0,81	45,6 ± 2,03	41,0 ± 0,97
Бутонизация	80,4 ± 2,50	93,3 ± 2,70	91,6 ± 2,80	84,5 ± 1,50	89,8 ± 3,73	71,7 ± 3,73
Цветение	153,0 ± 7,31	160,5 ± 5,93	157,0 ± 4,24	158,0 ± 2,45	159,5 ± 4,23	143,1 ± 5,25

\* Измеряли длину подсемядольного колена растений, в остальных случаях измеряли общую высоту растений.



В фазе появления второй пары настоящих листьев провели измерения подсемядольного колена, которые показали, что предпосевное намачивание семян конопли производными лепидиния оказывает резкое влияние на интенсивность роста этой части стебля. Так, длина подсемядольной части стебля у растений, обработанных водой, достигает 1,9 см, а у обработанных производными лепидиния (VIII, IX) — 3,7—3,8 см.

Двукратное опрыскивание наземной части растений производными лепидиния привело к некоторому увеличению их наземной массы. Контрольные растения во время бутонизации имели высоту травостоя 71,7 см, а растения, обработанные соединениями VI и VII, достигали 93,3 и 91,6 см. Наблюдения показали, что обработка влияет

Таблица 5

Содержание сухого вещества (в %) в листьях конопли, обработанных производными лепидиния (V — IX)

Фаза развития растения	Форма растения	V	VI	VII	VIII	IX	Контроль
Шесть пар листьев Цветение	—	23,00	23,80	23,44	23,55	23,81	29,41
	Женская	26,29	28,05	27,80	27,34	26,61	27,04
	Мужская	28,72	32,41	30,05	30,51	32,22	28,50

не столько на увеличение количества междоузлий, сколько на их удлинение. Возможно, что обработка исследуемыми веществами благоприятно повлияет на качество волокна, так как растения конопли с более длинными междоузлиями и тонкими стеблями характеризуются более длинными лубяными волокнами, что улучшает их качества [10].

В фазах шести пар настоящих листьев и цветения мы определяли в листьях содержание сухого вещества и белка (табл. 5). Для этих опытов брали наиболее развитые листья — четвертую пару от верхушки. Сухое вещество определяли по общепринятой методике А. В. Петербургского [3], а белок — методом Лоури [15].

Обнаружено, что во время интенсивного роста вегетативных органов (фаза шести пар настоящих листьев) листья растений, обработанных производными лепидиния, находились в более оводненном состоянии по сравнению с контрольными. По мере старения (фаза цветения) разница между оводненностью опытных и контрольных растений уменьшалась, а в мужских растениях процент сухого вещества листьев опытных растений был даже несколько выше. В тканях листьев женских растений по сравнению с мужскими воды содержится больше.

Параллельно с определением сухого вещества проведены анализы на содержание в тех же листьях конопли общего белка (табл. 6). Эти исследования показали, что количество белка, так же как и су-

хого вещества, увеличивается от фазы интенсивного роста растения до фазы цветения. Например, во время интенсивного роста растений количество белка колебалось в пределах 762—819 *мкг* на 1 *г* сухого вещества, а во время цветения в некоторых вариантах поднималось до 1062 и 1273 *мкг/г*. Растения, которые обрабатывали изучаемыми

Таблица 6

Содежание белка (в *мкг/г*) в листьях конопли, обработанных  
производными лепидиния (V — IX)

Фаза развития растения	Форма расте- ния	V	VI	VII	VIII	IX	Конт- роль
Шесть пар листьев Цветение	—	819	787	768	702	766	762
	Жен- ская	1273	1085	1018	969	1062	1034
	Муж- ская	1124	1052	998	945	981	972

веществами, накапливали больше белка, чем контрольные. Наиболее высоким накоплением белка отличались растения, обработанные соединениями V, VI и IX. Ткани листьев женских растений по сравнению с мужскими способны накапливать больше белковых веществ, что подтверждает мнение многих авторов [1, 2] о том, что ткани женских растений обладают более высокой синтетической способностью.

## Выводы

Исследовано на семенах огурцов и конопли ростстимулирующее действие десяти производных N-ариллепидиния. Найдено, что большинство из них проявили заметное ростстимулирующее действие, причем в случае конопли это выражено более резко.

При исследовании различных концентраций изучаемых соединений найдено, что 0,01-ная концентрация вызывает угнетение прорастания семян или не оказывает на них заметного действия. Оптимальными концентрациями являются для огурцов 0,0001 и 0,00001 %-ная, а для конопли — 0,00001 %-ная.

При исследовании в полевых условиях на конопле соединений V—IX найдено, что некоторые из них вызывают удлинение междоузлий, увеличение оводненности тканей и способствуют накоплению белка.

## Литература

1. Джапаридзе Л. И. Пол растений, ч. II. «Мецниереба», Тбилиси, 1965.
2. Минина Е. Г. Смещение пола у растений воздействием факторов внешней среды. Изд-во АН СССР, М., 1952.
3. Петербургский А. В. Практикум по агрохимии. Сельхозиздат, М., 1952.



4. Пилюгин Г. Т., Горичок Я. О., Гуцуляк Б. М., Горичок С. И., Петрова К. К.— Авт. свид. СССР, № 68088; Бюлл. изобр. № 3, 1965.
5. Пилюгин Г. Т., Горичок Я. О., Гуцуляк Б. М., Горобец И. Т., Якимович М. А.— Авт. свид. СССР, № 165615; Бюлл. изобр. № 19, 1964.
6. Пилюгин Г. Т., Гуцуляк Б. М.— ЖОХ, 1959, 29, 3076.
7. Пилюгин Г. Т., Гуцуляк Б. М.— ЖОХ, 1961, 31, 623.
8. Пилюгин Г. Т., Гуцуляк Б. М.— ЖОХ, 1962, 32, 1050.
9. Ракитин Ю. В.— В кн.: Научные основы защиты урожая. Изд-во АН СССР, М., 1963, 7—42.
10. Сенченко Г. И., Аринштейн А. И. Конопляные растения. Конопля. Сельхозиздат, М., 1963.
11. Fujisawa Sh., Ohba S.— Япон. пат. 18084—180846; Ch. A., 1952, 46, 3708.
12. Fujisawa Sh., Ohba S., Kimura S.— Япон. пат. 181501; Ch. A., 1952, 46, 1701.
13. Ito K., Sugano Sh.— Bull. Pharm. Research. Inst. Japan. 1951, 2, 36; Ch. A., 1953, 47, 10611.
14. Lowy O. et al. — J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
15. Ogata T. Shingu M.— Proc. Jap. Acad., 1950, 25, 22; Ch. A. 1952, 46, 5146.

#### **СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ ЦИТОКИНИНОВ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

**О. Н. Кулаева, В. М. Черкасов,  
Г. С. Третьякова, Л. К. Куриленко**

(Институт физиологии растений им. К. А. Тимирязева, Институт органической химии  
АН УССР)

Цитокинины принято в настоящее время относить к фитогормонам — веществам, выполняющим в обмене веществ растений регуляторную функцию [4—5]. Наряду с ауксинами и гиббереллинами цитокинины принимают участие в регуляции ростовых процессов у растений, в характере дифференциации новых органов, в направленности обмена веществ уже закончивших рост органов и в осуществлении коррелятивных связей между отдельными частями растения [1, 6—8]. Ввиду такого многообразия процессов, на которые влияют цитокинины, характер их воздействия в каждом конкретном случае зависит от особенностей растительного объекта, концентрации цитокинина, его соотношения с другими фитогормонами и условий, в которых осуществляется действие. Ответная реакция на данный извне цитокинин также зависит, по-видимому, от обеспеченности растения собственными цитокининами. Поэтому при изучении цитокининовой активности различных соединений выбирают объекты, обедненные собственными цитокининами, — некоторые каллюсы [9], отрезки листьев ряда растений [2, 10—12], семена определенных растений [13—14] и дру-

гие [9]. В настоящее время цитокининовая активность обнаружена у большого числа различных соединений [15—17]. Центральное место среди этих соединений занимают производные пуринового ряда. К ним относится выделенный из растений эндогенный цитокинин — зеатин (6-( $\gamma$ -метил,  $\gamma$ -оксиметилаллил)-аминопурин) [18] и многие другие активные цитокинины, полученные синтетическим путем. Анализ зависимости между строением этих соединений и их физиологической активностью позволил установить ряд закономерностей.

Цитокинины пуринового ряда являются производными 6-аминопурина (аденина) с различными заместителями в аминогруппе. Если радикал переместить в любое другое положение пуринового кольца, соединение теряет цитокининовую активность [19].

До последнего времени предполагали, что небольшой активностью обладают пурины с радикалом в положении 1. Однако недавно установили, что активность возникает за счет внутримолекулярного перемещения радикала из положения 1 в положение 6 [20].

Радикал у аминогруппы в положении 6 пуринового цикла в соединениях, обладающих цитокининовой активностью, может быть различной природы. Для алифатических радикалов показано, что с увеличением углеродной цепи от одного до шести атомов повышается активность, которая снижается при дальнейшем удлинении цепи [12]. Бóльшей активностью обладают соединения с гетероциклическими и ароматическими радикалами (фурфурил, тенил, фенил и бензил). Из них наиболее активны соединения с метиленовыми группами в радикале (6-N-фурфурил- и 6-N-бензиламинопурины) [12]. Введение второй метиленовой группы резко снижает активность [12]. Значительно ниже активность у соединений, содержащих в положении 6 гетероциклы с азотом и циклопарафины. Введение радикала с конденсированными ядрами, например нафтил-, индолил-радикала, практически приводит к потере активности [12].

На примере производных 6-бензиламинопурина было показано, что активность соединения резко падает при введении в бензольное кольцо заместителей в *пара*-положение [12]. При этом характер заместителей может быть самым различным ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_3$ ). Введение этих заместителей в *мета*-положение бензольного кольца меньше угнетает физиологическую активность соединения, тогда как введение  $-\text{OH}$ ,  $-\text{Cl}$  и  $-\text{CH}_3$  в *орто*-положение приводит к ее заметному повышению. Тот факт, что одинаковое действие оказывают такие различные группы, как, например,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$  и  $-\text{NO}_2$ , указывает на то, что распределение электронного облака в радикале цитокинина не имеет существенного значения для физиологической активности соединения [12].

Замещение второго водорода в аминогруппе в положении 6 пуринового кольца снижает активность соединения [19]. Она резко падает, а по некоторым биотестам и совсем исчезает при замене аминогруппы на тиогруппу [12]. Относительно других замещений в пуриновом цикле известно сравнительно мало. Есть данные о том, что



одновременное введение радикала в положения 6 и 3, например, у ди-( $\gamma$ ,  $\gamma$ -диметилаллил)-3,6-аденина, несколько снижает активность соединения [19]. Активность сохраняется у 8-азакинетина [21]. В остальном считалось, что никакие замещения и перестройки в пуриновом цикле недопустимы, так как они приводят к потере активности [12]. Однако фактических данных по этому вопросу было очень мало. Поэтому нам представлялось целесообразным изучить этот вопрос более подробно. Кроме того, целью нашей работы было расширение представлений о пиримидиновых производных цитокининов. Активность одного из них (6-бензиламино-4-метилпиримидина) показана ранее [2]. Вместе с тем в литературе имелись данные об отсутствии цитокининовой активности у ряда производных пиримидина [12, 22] и господствовало мнение, что пиримидиновые производные не являются цитокининами. Этот вопрос нуждался в дальнейшем изучении.

В связи с указанными выше задачами мы синтезировали ряд соединений цитокининового типа — производных пуринового и пиримидинового ряда — и испытали их физиологическую активность по способности замедлять пожелтение отрезков листьев ячменя.

### Экспериментальная часть

Водные растворы исследуемых веществ различной концентрации заливали в чашки Петри. На них помещали отрезки длиной 2 см из первых листьев ячменя, срезанных с растений в возрасте 10—14 дней. Чашки Петри с отрезками листьев ставили в кондиционированную камеру при 22—24° С и освещали люминесцентными лампами. Через пять — восемь дней контрольные отрезки на воде желтели, а отрезки на растворе цитокинина оставались зелеными. После этого из листьев извлекали спиртом хлорофилл и определяли его концентрацию фотометрированием при 645 мк. Опыты проводили в 6—12-кратной повторности. Полученные результаты обрабатывали статистически.

*Получение соединения II.* 0,016 моля 4,5-диамино-6-фурфуриламинопиримидина и 0,026 моля тиониланилида в 13 мл бензола нагревали в течение 1 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Выход 60%, т. пл. 184—186° С (из спирта), светло-желтые кристаллы. Найдено %: N 29,57; 29,76; S 13,77; 13,87. Вычислено %: N 30,03; S 13,70.

### Обсуждение результатов

*Модификации в пуриновом цикле.* Первая проведенная нами модификация пуринового цикла 6-N-фурфуриламинопурина (I) состояла в замене СН-группы в положении 8 на серу (II). Соединение II было полностью лишено физиологической активности. Таким об-

разом, полученные результаты согласовывались с имеющимися в литературе представлениями о потере активности при изменении скелета пуринового цикла цитокинина.

Следующая модификация состояла в введении метильной группы в положение 8 6-фурфуриламинопурина с образованием 6-фурфурил-амино-8-метилпурина (III).

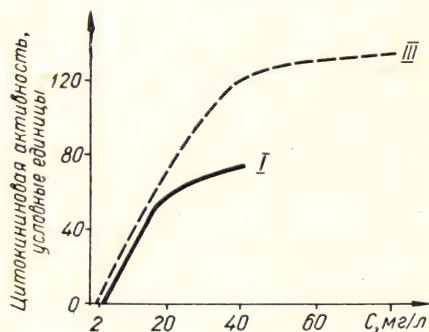


Рис. 1. Зависимость цитокининовой активности кинетина (I) и 6-фурфурил-амино-8-метилпурина (III) от концентрации.

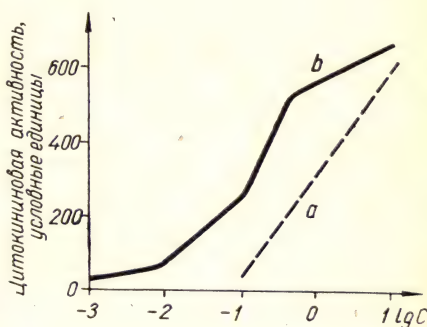
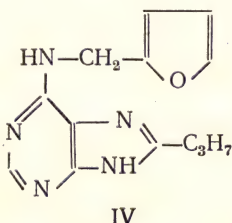
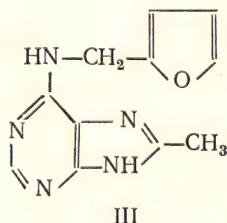
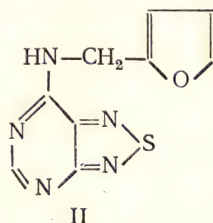
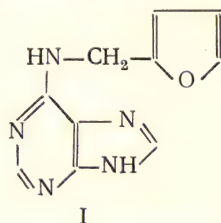
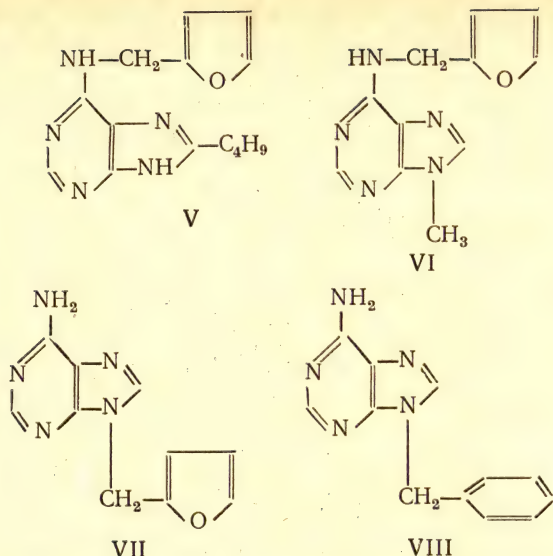


Рис. 2. Зависимость цитокининовой активности 6-бензиламинопурина (a) и 6-бензиламино-8-метилпурина (b) от логарифма концентрации.

Указанное изменение в строении цитокинина привело к повышению его физиологической активности (рис. 1). Это подтвердилось также на примере 6-бензиламино-8-метилпурина (рис. 2) [23].







Введение в положение 8 6-фурфуриламинопурина радикалов пропила и бутила (IV и V) [3] не повысило физиологическую активность. Соединение V имело ту же активность, что и кинетин, а у соединения IV активность была значительно снижена (рис. 3).

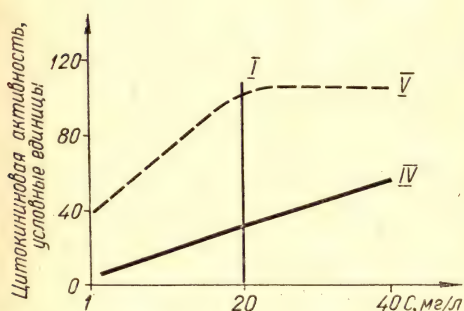


Рис. 3. Зависимость цитокининовой активности 6-фурфуриламино-8-пропилпурина (IV) и 6-фурфуриламино-8-бутилпурина (V) от концентрации.

I—активность кинетина при концентрации 20 мг/л.

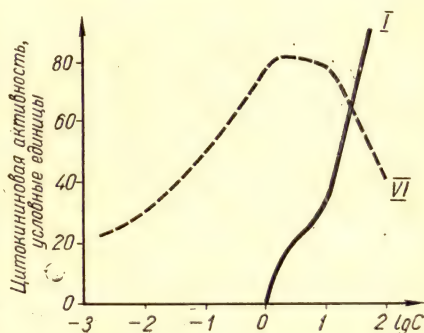


Рис. 4. Зависимость цитокининовой активности кинетина (I) и 6-фурфуриламино-9-метилпурина (VI) от логарифма концентрации.

В дальнейшем мы проверили действие на активность 6-фурфуриламинопурина метильной группы у азота в положении 9 пуринового цикла (VI) [24]. Такая модификация представлялась существенной в том смысле, что, блокируя азот в девятом положении, она должна была задерживать превращение цитокинина в соответствующий нуклеозид и нуклеотид. Полученные данные показали, что метилирова-

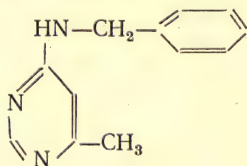
ние азота в девятом положении не только не снизило, но заметно повысило активность кинетина (рис. 4). Это позволяет думать, что превращение цитокинина в нуклеозид и нуклеотид, которое интенсивно происходит в растении [25], не является обязательным этапом в осуществлении физиологического действия цитокининов.

В то же время изомеры 6-N-фурфурил- и 6-N-бензиламинопуринов соединения VII и VIII [26] не обладают физиологической активностью, что хорошо согласуется с литературными данными об отсутствии физиологической активности у производных пурина, содержащих радикалы не в положении 6, а в 3, 7, 8 и 9-м положениях [19].

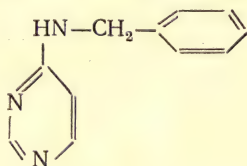
Таким образом, изменение скелета пуринового кольца и введение дополнительных радикалов в пуриновое кольцо цитокинина являются эффективными средствами воздействия на его физиологическую активность.

**Цитокининовая активность у пиримидиновых производных.** Цитокининовая активность обнаружена у 4-бензиламино-6-метилпиримидина (IX) [2]. Вместе с тем в литературе имеются указания об отсутствии цитокининовой активности у 2-окси-4-бензиламинопиримидина (бензилцитозина), 2-тио-4-фурфуроламинопиримидина [22], 4-окси-2-фурфуроламинопиримидина, 4-окси-6-амино-2-бензиламинопиримидина и 4-окси-2-бензилмеркаптопиримидина [12].

Из всех рассмотренных соединений только IX имеет метильную группу. Чтобы выяснить влияние метильной группы на активность, мы сравнили соединение IX с 6-бензиламинопиримидином (X)



IX



X

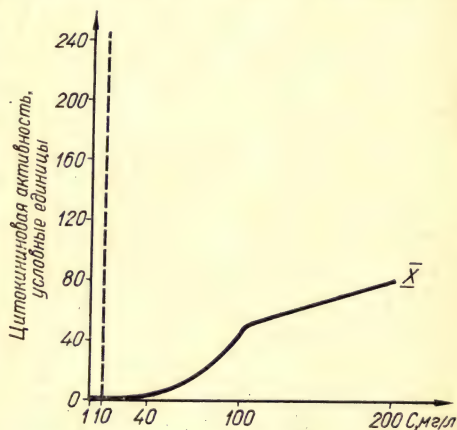


Рис. 5. Зависимость цитокининовой активности 6-бензиламинопиримидина (X) от концентрации. Пунктирной линией обозначена активность 6-бензиламинопурина при концентрации 10 мг/л.

Оказалось, что устранение метильной группы приводит к значительному снижению цитокининовой активности, хотя в небольшой



степени она все же сохраняется (рис. 5). Полученные результаты позволяют заключить, что в отличие от ряда других пиримидиновых производных 4-бензиламино-6-метилпиримидин обладает цитокининовой активностью.

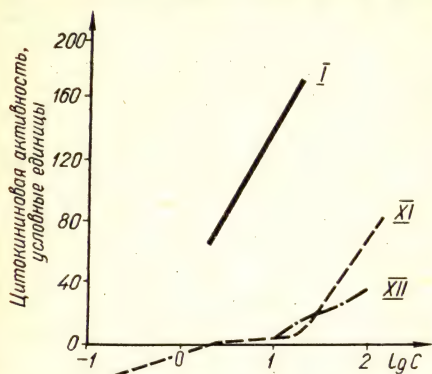
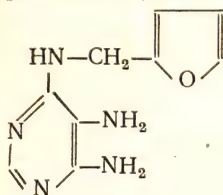


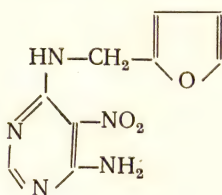
Рис. 6. Зависимость цитокининовой активности кинетина (I), 4-фурфурил-амино-5, 6-диаминопиримидина (XI) и 4-фурфурил-амино-5-нитро-6-аминопиримидина (XII) от логарифма концентрации.

Небольшая цитокининовая активность нами обнаружена также у 4-фурфурил-амино-5,6-диаминопиримидина (XI). Она резко снижалась, практически исчезая при замене аминогруппы в положении 5 на нитрогруппу (XII) (рис. 6). С другой стороны, бутирил и валерил у аминогруппы в положении 5 (XIII и XIV) [3] заметно повысили активность соединения (рис. 7), а бензильная группа (XV), наоборот, полностью ее уничтожила. Активность полностью исчезает также при введении бутирила в обе аминогруппы (XVI).

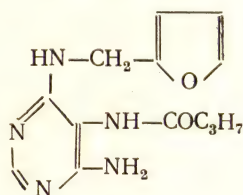
Таким образом, слабой цитокининовой активностью обладает пиримидиновый аналог 6-N-бензиламинопурина — 6-бензиламинопиримидин (X).



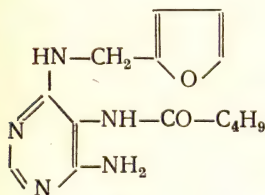
XI



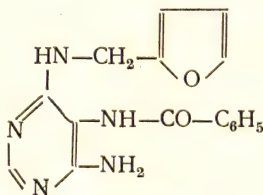
XII



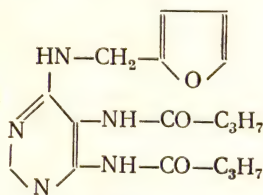
XIII



XIV



XV



XVI

Введение различных заместителей в 6-бензиламинопиримидин изменяет цитокининовую активность. В частности, введение метильной группы в положение 6 пиримидинового цикла значительно повышает физиологическую активность цитокинина, а введение меркапто- или гидроксильной группы в положение 2 уничтожает

активность. Именно этим объясняется противоположный характер выводов, которые были сделаны о цитокининовой активности пиримидиновых производных в нашей работе и в работе других авторов [12, 22].

Полученные результаты вносят ясность в вопрос о цитокининовой активности пиримидиновых производных. В дальнейшем интересно проверить закономерности, выявленные при действии пиримидиновых аналогов на пожелтение

отрезков из листьев ячменя, на других специфических для цитокининов тест-объектах. Кроме того, большой интерес представляет вопрос о том, вызывают ли пиримидиновые производные сами цитокининовую реакцию растений или выступают в качестве предшественников эндогенных цитокининов пуринового ряда. Правда, вопрос в более широком плане о том, действует ли экзогенно данное вещество само или индуцирует синтез эндогенного фактора, всегда стоит перед работами такого рода. При испытании цитокининов этот вопрос будет решен только тогда, когда мы сможем отказаться от тест-объектов, включающих целые клетки или органы и перейти на более простые системы.

## Выводы

Синтезирован ряд соединений цитокининового типа и изучена их физиологическая активность по способности задерживать пожелтение отрезков из листьев ячменя. При этом обнаружено, что введение дополнительного радикала в пуриновое кольцо цитокинина сильно повышает его активность. Таким путем можно заметно повышать (введение  $\text{CH}_3$ -группы в положения 8 и 9 пуринового цикла) или уменьшать (замена восьмого углерода на серу) активность цитокинина.

Пиримидиновые аналоги пуриновых цитокининов обладают физиологической активностью. Введение различных заместителей в пиримидиновое кольцо значительно повышает, снижает или полностью снимает активность.

Повышение активности кинетина в результате метилирования в положении 9 пуринового кольца показывает, что в цепи своих

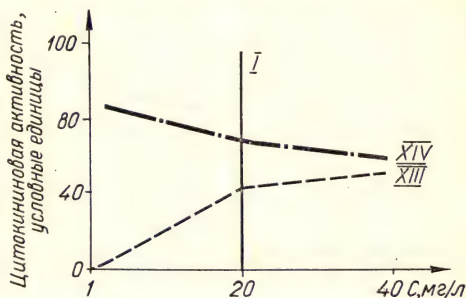


Рис. 7. Зависимость цитокининовой активности 4-фурфуриламино-5-бутириламино-6-аминопиримидина (XIII) и 4-фурфуриламино-5-валериламино-6-аминопиримидина (XIV) от концентрации.

I — активность кинетина при концентрации 20 мг/л.



превращений кинетин не связан, подобно нуклеозидам и нуклеотидам, по положению 9 или 7.

В заключение авторы приносят глубокую благодарность академику АН УССР А. В. Кирсанову и академику А. Л. Курсанову за ценные советы при выполнении данной работы.

## Литература

1. Кулаева О. Н.— Усп. совр. биол., 1967, 1.
2. Кулаева О. Н. и др.— Физиол. раст., 1965, 12, 902.
3. Черкасов В. М., Куриленко Л. К.— ХГС, 1968, 5, 927.
4. Skoog F., Miller C. Biol. Action of Growth substances IX symposium Soc. Exptl. Biol. Cambridge Univ., Press, 1957, 118.
5. Osborne D.— J. Sci. Agricult, 1965, 16, 1.
6. Miller C.— Ann. Rev. Plant Physiol., 1961, 12, 365.
7. Parthier B.— Pharmazie, 1960, 2, 696.
8. Mothes K.— Biol. Rdsch., 1966, 4, 211.
9. Miller C. Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, 1963, 6.
10. Osborne D., McCalla D.— Plant Physiol., 1961, 36.
11. Kende H.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1965, 53, 1302.
12. Kuraishi S.— Sci., Papers Coll. Gen. Educ. Univ. (Tokyo), 1959, 9, 67.
13. Skinner C. et al.— Plant Physiol., 1957, 32, 117.
14. Worsham A. et al.— Sci., 1959, 130, 1654.
15. Skinner C., Shive W.— J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 6692.
16. Skinner C. et al.— J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 5097.
17. Ham R. et al.— J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 2648.
18. Letham D. et al.— Proc. Chem. Soc., 1964, 230.
19. Beauchesne L., Goutarel R.— Physiol. Plantarum, 1964, 16, 630.
20. Leonard N. et al.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1966, 56, 709.
21. Steward F. et al.— Collog. internat. Centre nat. rech. Scient, 1964, 123, 45.
22. Van Eyk, Veldstra H.— Phytochemistry, 1966, 5, 457.
23. Нем. пат., 1327846, 5.VII. 1962;
24. Terrel C. Myers et al.— J. org. Chem., 1963, 28, 2087.
25. McCalla D. et al.— Biochim. Biophys. acta, 1962, 55, 222.
26. Hull R.— J. Chem. Soc. 1958, 2746; Daly Y., Christensen B.— J. Org. Chem., 1956, 21, 177.

## К ВОПРОСУ О ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ СУЛЬФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ЖИРНОГО И ЖИРНОАРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

**В. Г. Дужак**

(Киевский институт фармакологии и токсикологии)

В последние годы появились работы, показывающие, что сульфониевые соли являются физиологически активными веществами. Так, производные сульфониевых солей, близкие по строению к известным спазмолитическим средствам (спазмолитин, тифен, апрофен и др. [1—3]), также обладают сильным спазмолитическим действием [6]. Некоторые сульфониевые соли, содер-

жащие в своей структуре атом азота либо представляющие собой соединения типа гексаметилен-1,6-бис-диметилсульфоний, обладают сильным ганглиоблокирующим эффектом [4—5, 7].

Настоящие исследования посвящены изучению зависимости между химическим строением и фармакологическим действием некоторых сульфониевых солей жирного и жирноароматического рядов, синтезированных В. Д. Бойко в лаборатории синтеза лекарственных препаратов Киевского научно-исследовательского института фармакологии и токсикологии (см. таблицу).

Исследовали токсичность сульфониевых солей в острых опытах на белых мышах, влияние этих веществ на артериальное давление у разных видов животных, на сосуды изолированного уха кролика и гладкую мускулатуру отрезка изолированной тонкой кишки, а также проводили первичный анализ механизма действия этих препаратов (см. таблицу).

Сопоставление данных, приведенных в таблице, показывает, что структурные особенности играют существенную роль в биологической активности сульфониевых солей. В первую очередь обращает на себя внимание связь между длиной метиленовой цепочки, отделяющей атом сульфониовой серы от бензольного кольца, и токсичностью этих препаратов. Соединения, у которых эта цепочка представлена одной метиленовой группой (Г-19), менее токсичны, чем вещества, содержащие цепочку из двух метиленовых групп (Г-21).

На токсичность сульфониевых солей в значительной мере влияет характер алкильного радикала при атоме серы. Так, замена метильного радикала при атоме серы на этильный повышает токсичность препарата (ср. Г-21 и Г-22; Г-31 и Г-32).

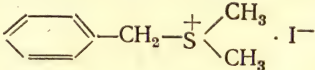
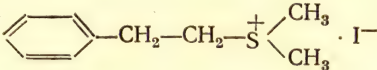
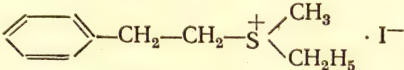
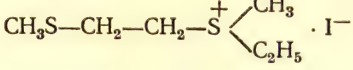
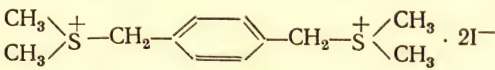
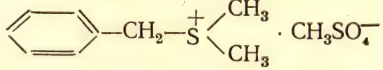
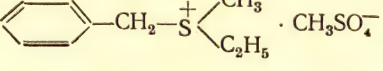
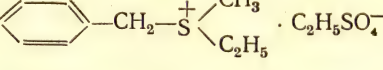
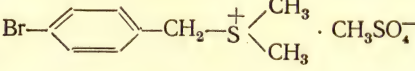
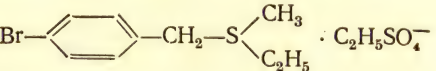
Существует зависимость между характером аниона и токсичностью сульфониевых солей. Так, иодиды (Г-19) более токсичны, чем метилсульфаты (Г-31). По сравнению с метилсульфатами (Г-32) еще более токсичны этилсульфаты (Г-34).

Введение заместителей в *пара*-положение бензольного кольца значительно повышает токсичность сульфониевых солей. Так, введение брома в качестве заместителя в указанное положение бензольного кольца почти в два раза повышает токсичность этих веществ (ср. Г-31 и Г-35; Г-34 и Г-37). Особого внимания заслуживает соединение Г-37. Этот этилсульфат, содержащий у атома серы этильный радикал и бром в качестве заместителя в бензольном кольце, оказался весьма токсичным.

Дальнейшее изучение влияния заместителей на биологическую активность сульфониевых солей показало, что решающая роль в этом вопросе принадлежит, очевидно, характеру самого заместителя. Так, в случае введения в бензольное кольцо сульфониовой соли второй сульфониовой группировки в *пара*-положение токсичность препарата повышается в несколько раз (Г-19 и Г-25).

Наблюдавшиеся симптомы отравления животных оказались довольно сходными для всех изучаемых соединений. Клиника острого



Шифр препарата	Химическая формула	Мол. вес
Г-19		280
Г-21		294
Г-22		308
Г-24		278
Г-25		482
Г-31 *		264
Г-32 *		278
Г-34 *		292
Г-35		343
Г-37 *		375

\* Препараты представляют маслообразные жидкости желтого цвета.

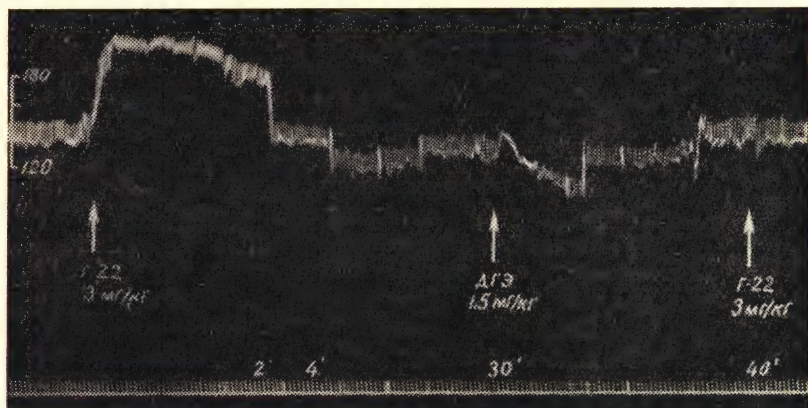
ческие свойства сульфониевых солей

Т. пл., °С	ЛД <sub>50</sub> (в мг/кг) ± ± квадратиче- ское отклонение	Фармакологический эффект		
		на артериальное давление		на сосуды изо- лированного уша, в % к ис- ходному (разведение пре- парата 1: 10 000)
		в % к исходному	при атропини- зации	
70—71	144 ± 8,9	Гипертензия 62 ± 6,7	Исчезает	32 ± 9,2
126—128	117 ± 6,8	Гипертензия 48 ± 12,1	Сохраняется	10 ± 1,5
84—86	73 ± 7,3	Гипертензия 63 ± 12,1	»	18 ± 5,0
84—86 (разл.)	96 ± 6,9	Гипертензия 50 ± 5,1	Исчезает	17 ± 2,74
138—139 (разл.)	38 ± 3,0	Гипотензия 35 ± 6,3	Сохраняется	—
—	164 ± 10,1	Гипертензия 39 ± 7,2	Исчезает	21 ± 1,6
—	96 ± 8,0	Гипертензия 32 ± 4,5	Уменьшается	9 ± 1,6
—	75 ± 5,3	Гипертензия 29 ± 5,7	Уменьшается	9 ± 2,5
140—145	104 ± 7,4	Гипертензия 59 ± 11,4	Исчезает	20 ± 2,9
—	51 ± 5,9	Гипертензия 21 ± 3,3	Уменьшается	Без изменений



отравления сульфониевыми солями характеризуется общим угнетением мышечной деятельности, сопровождающимся одышкой, цианозом. Животные погибали от остановки дыхания.

В опытах на разных видах животных с регистрацией артериального давления установлено, что все исследованные соединения, за исключением препарата Г-25, вызывают повышение общего уровня артериального давления в различной степени и продолжительности (от 2 до 40 мин). Установлена зависимость между характером аниона



Действие сульфониевой соли Г-22 на артериальное давление крысы и снятие прессорного эффекта дигидроэрготоксином (ДГЭ).

и продолжительностью гипертензивного эффекта. Так, метилсульфат Г-31 вызывает более продолжительный (10—40 мин) гипертензивный эффект, чем иодид Г-19 (2—10 мин), а в свою очередь этилсульфат Г-34 вызывает более продолжительное повышение артериального давления, чем соответствующий метилсульфат (Г-32).

Следует отметить, что по механизму гипертензивного действия эти соединения относятся к симпатомиметическим веществам, однако у них разные точки приложения (см. таблицу). Так, препараты, у которых атом сульфониевой серы отделен от бензольного кольца метиленовым мостиком, состоящим из двух метиленовых групп (Г-21, Г-22), являются прямыми симпатомиметиками. Гипертензивный эффект этих веществ снимается дигидроэрготоксином и не снимается атропином. Соединения, у которых атом серы отделен от бензольного кольца одной метиленовой группой, являются непрямыми симпатомиметиками (Г-19, Г-31, Г-35). Гипертензивный эффект этих соединений снимается как дигидроэрготоксином, так и атропином (см. рисунок). Что же касается Г-32, Г-34 и Г-37, то их эффект снимается полностью дигидроэрготоксином и частично атропином. Очевидно, наличие этильного радикала у атома серы либо этильной группы в анионе оказывает определенное влияние на механизм гипертензив-

ного действия исследуемых соединений. Однако для окончательного решения этого вопроса нужны дополнительные исследования.

Дальнейшие наблюдения показали, что на механизм действия сульфониевых солей влияет также характер радикала в  $\beta$ -положении сульфониевой группировки, а также в бензольном кольце. Так, замена бензольного кольца в препарате Г-22 на метилсульфидную группу (Г-24) превращает его из прямого симпатомиметика в непрямой, при этом его токсичность (Г-24) несколько снижается. С другой стороны, как мы уже отмечали выше, введение в препарат Г-19 второй сульфониевой группировки (Г-25) в значительной мере повышает активность соединения. Полученное соединение (Г-25) обладает выраженным ганглиолитическим действием (см. таблицу). В связи с этим препарат Г-25 при введении животным вызывает понижение общего уровня артериального давления.

Наблюдения показывают, что все исследованные соединения, относящиеся к симпатомиметикам, сходны по своему действию на гладкую мускулатуру тонкой кишки кролика. Они в большей (Г-19, Г-21, Г-22, Г-34) или меньшей мере (Г-32, Г-35) тонизируют гладкую мускулатуру этого органа.

В опытах на сосудах изолированного уха кролика было установлено, что наибольшим сосудосуживающим эффектом обладают соединения Г-19, Г-31 и Г-35. Препарат Г-37 не вызывает достоверных изменений (см. таблицу).

### Экспериментальная часть

Опыты проводили на кошках (уретан 0,5 г/кг внутримышечно, хлоралоза 50 мг/кг внутривенно), крысах (барбитал 60 мг/кг внутривенно), интактных кроликах и белых мышах.

Артериальное давление в сонной артерии (кошки, кролики, крысы) регистрировали ртутным манометром, дыхание (кошки, кролики) — посредством капсулы Маррея. Водные растворы исследуемых препаратов вводились внутривенно в дозе 0,025—0,05 ммол/кг (до 10% ЛД<sub>50</sub>).

О влиянии препаратов на передачу нервного возбуждения в верхнем шейном симпатическом узле судили по изменению высоты амплитуды сокращения третьего века кошки в ответ на раздражение преганглионарных волокон симпатического нерва прямоугольными стимулами частотой 10 гц, продолжительностью импульса 0,5 м/сек при напряжении 5—7 в. О действии исследуемых веществ на ганглии сердечных ветвей блуждающего нерва судили по изменению депрессорной реакции, возникающей при электрическом раздражении шейного ствола блуждающего нерва (параметры раздражения те же).

Общее действие и токсичность соединений изучали на белых мышах обоего пола весом 20—30 г при подкожном введении. Наблюдение вели в течение двух суток.

Цифровой материал подвергался статистической обработке. Принят уровень вероятности  $P \leq 0,05$ .



## Выводы

Показана зависимость между структурой сульфониевых солей и их фармакологическим действием.

Исследованные моносульфониевые соли вызывают повышение артериального давления. Гипертензивный эффект этих соединений обусловлен симпатомиметическим действием.

Соединения, содержащие одну метиленовую группу между атомом серы и ароматической частью молекулы, являются непрямыми симпатомиметиками. Соединения, содержащие в этом положении мостик из двух метиленовых групп, оказывают прямое симпатомиметическое действие. Симпатомиметический эффект моносульфониевых солей обусловлен возбуждающим действием этих веществ на  $\alpha$ -адренореактивные структуры.

*бис*-Сульфониевое жирноароматическое соединение вызывает понижение артериального давления путем блокады нервной передачи в ганглиях симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Моносульфониевые соли жирного и жирноароматического рядов тонизируют гладкую мускулатуру изолированного отрезка кишки и суживают сосуды изолированного уха кролика.

Целесообразно продолжить поиски новых вазоактивных средств среди сульфониевых солей жирноароматического ряда.

## Литература

1. Либерман С. С.— Фарм. и токсик., 1950, 13, 6, 18.
2. Машковский М. Д., Либерман С. С.— Фарм. и токсик., 1950, 13, 6, 20.
3. Машковский М. Д., Либерман С. С.— Фарм. и токсик., 1957, 20, 4, 42.
4. Della Bella D.— Arch. exper. Phatol. Pharmacol., 1955, 226, 235.
5. Tzeka V., Vaněček M.— Českoslov. Farmacie, 1959, 8, 6, 316.
6. Votava Z. Metys I. Metysova - Sramkova J. Pharmac — Therapevtica. Praga, 1961.
7. Wien R.— Arch. int. Pharmacodyn., 1954, 97, 394.

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИЛПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ

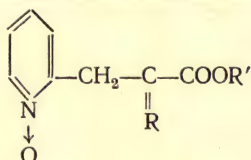
Я. Н. Иващенко, О. Н. Яковлева,  
С. Д. Мощицкий, А. Ф. Павленко,  
Л. М. Швыдак

(Институт органической химии АН УССР)

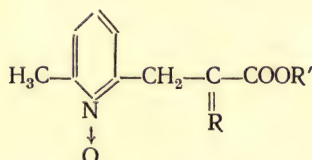
Сравнительно недавно [1] обнаружена заметная стимулирующая активность 2-карбокси-3-пиридилглиоксиловой кислоты, причем установлено, что этот препарат одинаково действует как на однодольные, так и на двудольные растения.

Фитофизиологическое действие N-оксидов алкиловых эфиров  
пиридилпировиноградной кислоты и ее производных

R	R'	Т. пл., °C	Увеличение роста корней, в % к конт- ролю	
			фасоли	кукурузы



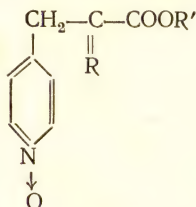
OK O N—NH—C—NH <sub>2</sub>    S	CH <sub>3</sub> [2]	250	109	66
	CH <sub>3</sub> [2]	98	100	84
	CH <sub>3</sub>	197—198	125	96
N—NH—C—NH—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    S	CH <sub>3</sub>	145—146	75	64
OK O N—NH—C—NH <sub>2</sub>    S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> [2]	250	117	93
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> [2]	78—80	110	113
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	190—191	83	138
N—NH—C—NH—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	177	98	87



OK O N—NH—C—NH <sub>2</sub>    S	CH <sub>3</sub> [2]	170	103	78
	CH <sub>3</sub> [2]	83—85	110	125
	CH <sub>3</sub>	174—175	155	100
N—NH—C—NH—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    S	CH <sub>3</sub>	153—154	110	132
OK O N—NH—C—NH <sub>2</sub>    S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> [2]	187—189	129	118
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> [2]	53—54	104	117
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	179—180	84	104
N—NH—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	95	102	46



R	R'	Т. пл., °C	Увеличение роста корней, в % к конт- ролю	
			фасоли	кукурузы



OK	CH <sub>3</sub> [2]	250	114	98
O	CH <sub>3</sub> [2]	72—74	125	73
N—NH—C—NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	194—195	135	105
S				
N—NH—C—NH—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	183	85	89
S				
OK	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> [2]	221—223	114	77
O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> [2]	121—123	105	86
OK	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	250	137	107
O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	170	85	63

Универсальность препарата можно объяснить тем, что он участвует в каком-то общем для всех растений процессе, оказывая на их развитие одинаковое влияние. Учитывая, что данный препарат является в известной степени аналогом пировиноградной кислоты, можно предположить, что в процессе дыхания растений он испытывает превращения, аналогичные превращениям пировиноградной кислоты, а наличие в его молекуле пиридинового цикла обуславливает образование в процессе метаболизма веществ гормонального типа.

Исходя из этих соображений, мы синтезировали некоторые производные пиридилпировиноградной кислоты, предполагая, что продукты превращения этих соединений в цикле дыхания также будут оказывать существенное влияние на процессы роста и развития растений.

Для испытания был синтезирован ряд алкиловых эфиров N-окисей 2- и 4-пиридил- и 2,2'-пиколилпировиноградной кислоты, а также гидразоны и тиосемикарбазоны некоторых из них. Алкиловые эфиры N-окисей пиридилпировиноградной кислоты получали конденсацией N-окисей α-пиколина, γ-пиколина и 2,6-лутидина с метиловым, этиловым и бутиловым эфирами щавелевой кислоты [2].

Все синтезированные препараты были испытаны на ростстимулирующую активность. Для этого в чашки Петри помещали лист филь-

тровальной бумаги, предварительно смоченный спиртовым раствором испытуемого вещества определенной концентрации. После испарения растворителя в чашку помещали по пять проростков фасоли или кукурузы (длина корня 2—3 см) и заливали 10 мл дистиллированной воды. Через двое суток измеряли длину главного корня и судили о ростактивирующем действии испытуемого препарата. Контрольные чашки обрабатывали аналогичным способом, но без добавления вещества. Опыт проводили в термостате при 24—25° С в четырехкратной повторности.

Результаты испытаний представлены в таблице, из которой видно, что заметного физиологического действия препараты этого типа не проявили.

## Литература

1. Новиков Е. Г. и др. Авт. свид. № 166866. Бюлл. изобр. 1964, № 23.
2. Adams R., Milano S.— J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 3170.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ ГЕРБИЦИДОВ ТРИСБЕНА-200, БАНВЕЛА Д И ТОРДОНА

**К. А. Абрамова, Т. Д. Панасюк**

Трисбен-200 (2, 3, 6-трихлорбензойная кислота), Банвел Д (2-метокси-3,6-дихлорбензойная кислота) и Тордон (4-амино-3,5,6-трихлорпиколиновая кислота) обладают широким спектром действия на растения. Наибольший интерес представляют два направления в применении этих гербицидов. Первое— в посевах зерновых культур против сорняков, устойчивых к 2,4-Д, и второе — для борьбы с многолетними корнеотпрысковыми сорняками [1—5].

Раньше других с этой целью стали применять Трисбен-200. Банвел Д и Тордон относительно новые гербициды, особенно последний. Сравнительное изучение их представляет большой интерес с точки зрения разносторонней оценки гербицидов и выявления наиболее перспективного из них.

Для изучения были взяты импортные препараты Трисбен-200 и Банвел Д в форме диметиламинных солей и отечественный препарат Тордон (калиевая соль), синтезированный в ИОХ АН УССР.

В исследованиях затронуты вопросы токсического действия препаратов на ряд культур, способность к передвижению их в почве под действием влаги, длительность последствия, наличие накопления гербицидов растениями. Опыты проводили в теплице в период с 1. X 1966 г. по 5. II 1967 г. при искусственном освещении.



Активность препаратов изучали на двудольных и однодольных культурах, которые высевали в бумажные парафинированные стаканчики спочвой емкостью 350 г. Гербициды применяли путем опрыскивания в одном опыте после посева, в другом — по зеленой массе растений. Эффективность препаратов учитывали в период максимального проявления действия гербицидов, пока контрольные растения еще не испытывали угнетения, обусловленного рядом причин, связанных с выращиванием культур в искусственных условиях. Повторность опыта двенадцатикратная.

Т а б л и ц а 1

**Действие гербицидов на двудольные культуры**

Гербицид	Доза, кг/га	Угнетение растений, % к контролю					
		Опрыскивание после- посевное			Опрыскивание по зе- леной массе		
		Фа- соль	Гречи- ха	Редис	Фа- соль	Гречи- ха	Редис
Трисбен-200	0,002	36	—	—	46	—	—
	0,005	39	—	—	59	—	—
	0,200	80	12	12	53	0	20
	0,400	—	14	19	—	1	30
	0,800	—	21	15	—	21	21
Тордон	0,002	41	—	—	40	—	—
	0,005	81	—	—	49	—	—
	0,200	100	23	0	100	62	7
	0,400	—	43	14	—	93	33
	0,800	—	87	25	—	90	48
Банвел Д	0,002	9	—	—	67	—	—
	0,005	20	—	—	—	—	—
	0,200	92	11	5	100	66	42
	0,400	—	21	29	—	100	61
	0,800	—	68	48	—	100	82

Из двудольных культур более чувствительной оказалась фасоль (табл. 1). Ее рост заметно угнетался даже от таких доз гербицидов, как 2 и 5 г/га. Самым токсичным по отношению к фасоли был Тордон, далее следовал Банвел Д и затем — Трисбен-200.

По действию на гречику Банвел Д и Тордон были равноценны; для редиса Банвел Д оказался токсичнее. И тот и другой действовали сильнее при опрыскивании зеленой массы растений. Трисбен-200 был значительно слабее этих препаратов по своей активности.

Из однодольных культур более устойчивой ко всем гербицидам оказалась кукуруза (табл. 2). При дозах 1—2 кг/га не было отмечено существенного угнетения этой культуры на протяжении всего опыта (18 дней).

Пшеница более чувствительна, чем овес. При послепосевном опрыскивании пшеница и овес были сильнее угнетены в варианте с

Банвелом Д. Однако обе культуры оказались достаточно устойчивы, когда гербицид вносили путем опрыскивания зеленой массы (преимущественно в фазе трех листьев). В этом случае между препаратами существенной разницы не наблюдалось и лишь Банвел Д оставался несколько токсичнее других препаратов по отношению к растениям овса, опрыснутым по зеленой массе.

Таблица 2

**Действие гербицидов на однодольные культуры**

Гербицид	Доза, кг/га	Угнетение растений, % к контролю					
		Опрыскивание после- посевное			Опрыскивание по зе- леной массе		
		Куку- руза	Пше- ница	Овес	Куку- руза	Пше- ница	Овес
Трисбен-200	1,0	0	20	7	5	6	0
	1,5	0	14	—	0	13	—
	2,0	0	37	9	2	16	0
	3,0	—	—	22	—	—	0
	4,0	—	—	30	—	—	0
Тордон	1,0	5	50	7	0	4	0
	1,5	6	56	—	5	13	—
	2,0	1	63	19	1	19	0
	3,0	—	—	32	—	—	0
	4,0	—	—	43	—	—	0
Банвел Д	1,0	0	53	14	0	8	0
	1,5	2	66	—	7	17	—
	2,0	8	73	45	5	22	9
	3,0	—	—	67	—	—	20
	4,0	—	—	83	—	—	38

Способность гербицидов передвигаться по профилю почвы представляет интерес с той точки зрения, что все изучаемые нами препараты могут быть применены для борьбы с многолетними сорняками. Вышеуказанное свойство может иметь как положительные, так и отрицательные стороны. Передвижение по профилю почвы в определенных пределах улучшает контакт гербицида с подземными органами сорняков, способствуя отмиранию последних. Этот факт следует учитывать, так как в настоящее время еще нет таких гербицидов, которые уничтожали бы корни злостных многолетних корнеотпрысковых сорняков на достаточную для их гибели глубину только путем проникновения через надземные органы растений. С другой стороны, большое количество осадков будет снижать эффективность гербицидов в результате быстрого вымывания последних из зоны расположения корневой системы сорняков.

В опыте по изучению передвижения гербицидов (табл. 3) была взята лугово-черноземная оподзоленная крупно-пылеватая легко-суглинистая почва. Содержание гумуса (по Тюрину) 3,5—3,7% рН—6,5.



Опыты проводили в колонках высотой 30 см, состоящих из десяти колец, диаметр кольца — 10 см. Повторность опытов трехкратная. Набивку колец проводили при влажности почвы 14%. Объемный вес почвы в кольцах после набивки 1,4 г/см<sup>3</sup>. Гербициды вносили в третье кольцо, считая сверху, из расчета 7 мг на 1 кг почвы. После этого на поверхность колонок осторожно выливали по 300 см<sup>3</sup> воды (38 мм осадков). Через месяц колонки разбирали, в почву каждого кольца высевали фасоль, которую выращивали при влажности почвы 60% от полной влагоемкости.

Все гербициды активно передвигались в почве вместе с «осадками», не имея между собой существенных различий. Хорошо передвигались они и с восходящим током, вероятно, при испарении. Так, несмотря на то что во второе кольцо препарата совсем не вносили, подавление тест-объекта составляло 90—100%.

Таблица 3  
Угнетение растений фасоли под действием гербицидов, % к контролю

№ кольца	Трисбен-200	Тордон	Банвел Д
I	27	24	10
II	90	100	99
III	98	100	100
IV	99	100	100
V	99	100	100
VI	99	100	100
VII	92	88	99
VIII	77	20	96
IX	11	12	29
X	3	5	6

Для изучения длительности последствия заложили долгосрочный опыт с использованием такой же почвы, как и в опыте с колонками. В почву вносили заведомо известное количество гербицида. Через различные промежутки времени после его внесения высевали чувствительные растения. Тест-объектом в опыте

на первый период была взята пшеница, так как фасоль при больших дозах гербицидов не развивается совсем и не дает возможности проследить разложение их в динамике. В дальнейшем, когда чувствительность пшеницы будет недостаточна, чтобы уловить наличие незначительных остаточных количеств препаратов, она будет заменена фасолью.

Приняв во внимание различную чувствительность тест-объектов к изучаемым гербицидам, мы подобрали несколько отличные исходные дозы гербицидов.

Предварительные данные дают основание отметить, что Банвел Д более быстро разлагается в почве (табл. 4). Пока можно говорить лишь о быстром разложении его низких доз, так как за двухмесячный период не отмечено уменьшения токсичности Банвела Д, внесенного в почву в количестве 8 мг/кг.

Способность гербицидов накапливаться в растениях определяли биологическим методом. Для этого наземную массу растений, выросших на почве, содержащей препарат, высушивали, размалывали и равномерно перемешивали с чистой почвой, в которую затем вы-

Таблица 4

Подавление пшеницы при посеве ее в разные сроки после внесения гербицидов, % к контролю

Количество гербицида, мг/кг	Посев через 1 день			Посев через 1 месяц			Посев через 2 месяца		
	Трисбен-200	Тордон	Банвел Д	Трисбен-200	Тордон	Банвел Д	Трисбен-200	Тордон	Банвел Д
0,75	—	52	57	—	41	0	—	29	—
1,5	—	70	78	—	66	2	—	54	0
2,0	41	—	—	13	—	—	8	—	—
4,0	70	78	86	32	73	73	26	77	48
8,0	80	84	92	50	86	89	59	88	92
16,0	90	—	—	85	—	—	84	—	—

Таблица 5

Токсическое действие на фасоль гербицидов, внесенных через зеленую массу кукурузы и овса

Гербицид	Доза при послепосевном опрыскивании, кг/га		Количество воздушной сухой массы, внесенной под фасоль, г		Подавление роста цельнокрайних листьев фасоли, % к контролю	
	Кукуруза	Овес	Кукуруза	Овес	Кукуруза	Овес
Трисбен-200	0,5	2	2,750	1,085	51	80
	1,0	4	2,800	0,840	79	100
Тордон	0,5	2	2,885	0,965	100	100
	1,0	4	2,570	0,675	100	100
Банвел Д	0,5	2	2,900	0,650	0	0
	1,0	4	2,690	0,325	0	0

севали фасоль, как наиболее чувствительную к изучаемым гербицидам культуру. В опыте использовали зеленую массу кукурузы и овса, которые сразу после посева опрыскивали гербицидами (табл. 5).

Трисбен-200 и Тордон в значительных количествах содержались в растениях кукурузы и овса, в то время как Банвел Д в них не обнаружен. Безусловно, это отличие Банвела Д от Тордона и Трисбена-200 следует считать наиболее существенным преимуществом его. Тем более, что по своему токсическому действию на растения Банвел Д в большинстве случаев превосходит и Тордон и Трисбен-200.

## Выводы

Трисбен-200 по своей активности значительно уступает Тордону и Банвелу Д.

Диметиламинные соли Трисбена-200 и Банвела Д и калиевая соль Тордона активно передвигаются в почве под действием влаги.



Тордон и Трисбен-200, взятые в дозах, равноценных по эффективности Банвелу Д, обладают более длительным периодом последствия, чем Банвел Д.

Овес и кукуруза, обработанные гербицидами после посева, содержат в своей наземной массе препараты Тордон и Трисбен-200 в количестве, которое может быть определено биологическим методом. Банвел Д в этих растениях не был обнаружен.

## Литература

1. Березовский М. Я., Абрамова К. А.— Изв. ТСХА, 1964, 1.
2. Воеводин А. В.— Хим. в сельск. хоз., 1967, 2.
3. Harold P., Alley.— Agrichem. West, 1965, 8, 12.
4. Arnold W. K., Santelmann P. W.— Weeds, 1966, 14, 1.
5. Cock L. I. Taylor K. E., Julb S.— Plant. Pathology, 1965, 14, 3.

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЛЕЙКОЗНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ АЛКИЛИРУЮЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

**Л. П. Киндзельский, А. Д. Грабенко,  
М. Н. Данченко, А. Г. Караванов,  
П. С. Пелькис**

**[Институт гематологии и переливания крови  
МЗ УССР, Институт органической химии  
АН УССР]**

Проблема лечения злокачественных опухолей и лейкозов занимает одно из центральных мест в современной биологии и медицине. Ежегодно испытывают 40—50 тыс. соединений на возможное антибластическое действие [1, 2].

Для лечения злокачественных заболеваний крови применяют препараты алкилирующего действия, содержащие преимущественно дихлордиэтиламинные группы, такие как эмбихин, новэмбихин, эмбитол, сарколизин и другие. Наиболее важным свойством этих соединений является их влияние на профилирующие клетки как нормальные, так и злокачественные. Это влияние выражается в угнетении, морфологических изменениях хромосом [7], в частности подавлении обновления и синтеза нуклеиновых кислот [3] и нарушении клеточного обмена.

Морфологически действие хлорэтиламинных препаратов проявляется в поражении кроветворной системы (костного мозга и лимфоидной ткани) с последующей лейкопенией [4], что находится в прямой зависимости от дозы препарата и по эффекту сходно с действием проникающего излучения.

Благодаря применению химиотерапевтических средств достигнуты определенные успехи в лечении системных заболеваний крови, однако практика лечения больных лейкозом требует изыскания

новых препаратов, обладающих меньшей токсичностью. С этой целью синтезированы два препарата А и Б — производные тиомочевины, содержащие  $\beta\beta'$ -дихлордиэтиламинные группы.

Исследование токсичности полученных соединений проведено на мышах линии *A/b*. Однократные введения препаратов подкожно в дозах 2,5—100 мг/кг не вызывали выраженных изменений. Внешний вид, поведение, вид испражнений были обычными для данного вида животных. Размеры, форма и окраска паренхиматозных органов брюшной и грудной полостей в норме. Падежа животных не наблюдали в течение 30 дней (срок наблюдения).

Данные исследования крови у мышей, получивших препараты А и Б

Препарат	Доза, мг/кг	Количество лейкоцитов в 1 мл <sup>3</sup> крови	Количество нейтрофилов в 1 мл <sup>3</sup> крови	Количество лимфоцитов в 1 мл <sup>3</sup> крови
До введения препарата А	—	13 750	4330	9030
	250	12 300	3580	7735
	500	6700	2550	3875
	750	5400	1710	3130
	1000	50% мышей пало		
До введения препарата Б	—	17 850	5640	10 990
	250	11 200	4075	6420
	500	8000	2985	3185
	750	Все мыши пали		
	1000	➤	➤	➤
Контроль	—	18 430	4 645	11 430

ЛД<sub>50</sub> для препарата, имеющего остаток этилового эфира капроновой кислоты (А), находится в пределах 100 мг/кг, для этилового эфира бензиловой кислоты (Б) — 600 мг/кг. Введение препаратов А и Б в этих и больших дозах вызывало у подопытных мышей адинамию. Животные не принимали пищу, часть из них погибала через 12—24 ч, часть выходила из этого состояния. Падеж происходил, как правило, в первые сутки после введения токсических доз препарата.

При вскрытии животных, павших от токсических доз, отмечены следующие изменения: отек подкожной клетчатки в местах инъекций, отдельные мелкие экстравазаты, усиление рисунка сосудов кожи, в 3—4 раза уменьшен размер селезенки.

Влияние препаратов на кроветворение проявилось начиная с дозы 250 мг/кг (см. таблицу).

Из представленных в таблице средних показателей видно, что при однократном введении препаратов происходит снижение количества лейкоцитов в зависимости от дозы препарата. Это снижение идет как за счет нейтрофилов, так и лимфоцитов.

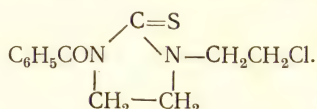


Парциальное снижение количества лимфоцитов при применении препарата Б более выражено, чем в случае применения препарата А. Такая преимущественная лимфопения характерна для дихлордиэтиламинных препаратов [4].

Дихлордиэтиламинные производные характеризуются высокой токсичностью. ЛД<sub>50</sub> этих соединений (при исследовании на мышах) находится в пределах 1,8—17 мг/кг и только у эндоксана, имеющего циклическое строение — 100 мг/кг. Исследуемые нами препараты обладают очень малой токсичностью (600—1000 мг/кг).

По данным (8), изотиоцианаты с ββ'-дихлордиэтиламином (1) образуют тиомочевинные производные RNHCN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>.

Берлин и Леви [5] не выделили продукта реакции фенилизотиоцианата с (1), однако при взаимодействии (1) с бензоилизотиоцианатом ими получен 1-(β-хлорэтил)-3-бензоилимидазолидинтион-2:



Строение последнего они подтвердили получением пикрата и по данным ИК-спектра.

Дорн и Шютт [9] показали, что при реакции арилизотиоцианатов с (1) одновременно с образованием тиомочевинных производных происходит циклизация одной хлорэтильной группы в соль 2-арилимино-3-(β-хлорэтил)-тиазолидина, которая циклизуясь, дает соль 7-арил-2,3,5,6-тетрагидроимидазо-(2,1 — b)-тиазолия.

Учитывая низкую токсичность препаратов А и В, полагаем, что они, по-видимому, имеют циклическое строение.

Изучение влияния препаратов А и Б на течение экспериментального лейкоза проведено на мышах линии Afb с привитым штаммом ЦОЛИПК 8, который представляет собой подкожную лимфому и соответствует по течению и реакции на химиотерапию хроническому лимфолейкозу у мышей [6].

Введение мышам препаратов начинали через 24 ч после подкожной прививки штамма и вводили четыре раза через день.

В контрольной группе мышей наряду с ростом лейкозных опухолей в местах имплантации штамма через десять дней отмечали увеличение количества лейкоцитов в среднем с 16180 до 26 660 в 1 мм<sup>3</sup> крови и снижение количества эритроцитов с 8100 тыс. до 6280 тыс. в 1 мм<sup>3</sup> крови.

Препарат А в дозе 100 мг/кг четыре раза через сутки не вызывал заметного торможения роста лейкозных опухолей. Количество лейкоцитов увеличивалось в среднем с 1675 до 23 500 в 1 мм<sup>3</sup> крови, а эритроцитов уменьшалось с 9720 тыс. до 7300 тыс. в 1 мм<sup>3</sup> крови.

В тех же условиях препарат А в дозе 200 мг/кг тормозил рост лейкозных опухолей на 50—55% и препятствовал увеличению количества лейкоцитов. После четырех введений препарата количество лей-

коцитов у леченых мышей составляло 13 600 в 1 мл<sup>3</sup> крови, при исходном — 15 800. Количество эритроцитов снизилось с 9360 до 7600 тыс. в 1 мл<sup>3</sup> крови. Животные погибали в те же сроки, что и контрольные.

При лечении мышей с привитым штаммом ЦОЛИПК 8 препаратом Б получены результаты, сходные с результатами, полученными при лечении препаратом А.

## Выводы

Исследована противолейкозная активность препаратов А и Б, содержащих дихлордиэтиламинные группы. Показано, что они обладают малой токсичностью, незначительным тормозящим действием на рост лейкозных опухолей у мышей с привитым штаммом ЦОЛИПК 8. Лейкопеническое действие проявляется только при больших дозах.

## Литература

1. Хомченковский Е. И., Карпавичус К. И.— ЖВХО, 1963, 4, 428.
2. Вермель Е. М.— В кн.: Материалы к конференции по вопросу лекарственной терапии в онкологической клинике. Л., 1964, 30—31.
3. Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. Медгиз, М., 1962.
4. Жданов Г. Л.— Новости медицины. Вопросы онкологии, 1950, 18, 14—20.
5. Берлин А. Я., Леви И. С.— ЖОХ, 1963, 33, 860.
6. Крашлина А. Я.— Проблемы гематологии и переливания крови, 1965, 2, 31—34.
7. Koller P. S.— Ann. N. J. Acad. Sci., 1958, 68, 783.
8. Popp F. D., Swarz H.— J. Org. Chem., 1961, 26, 4764.
9. Dorn H., Schutt M.— Chem. Ber., 1964, 97, 3246.

## ПРОИЗВОДНЫЕ МОЧЕВИНЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ НА ОСНОВЕ 1-(*p*-НИТРОФЕНИЛ)-2-АМИНО-1, 3-ПРОПАНДИОЛА, И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

**М. О. Лозинский, Ю. В. Карабанов,  
Т. Н. Кудря, П. С. Пелькис,  
Л. М. Ягупольский, Л. М. Швыдак,  
Т. М. Червченко**

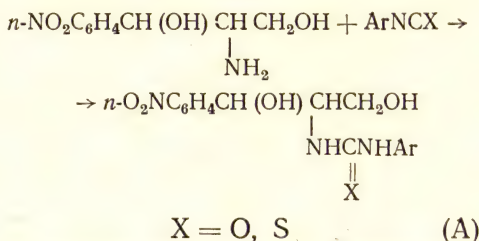
**[Институт органической химии АН УССР]**

К настоящему времени среди производных мочевины отмечены вещества, обладающие высокой физиологической активностью. В народном хозяйстве нашли практическое применение дихлоральмочевина, фенурон, монурон, диурон, небурон и другие [1]. Производные мочевины, содержащие в молекуле алифатическую цепочку с двумя оксигруппами и фенильными



ядрами с нитрогруппой в качестве заместителя, до настоящего времени малоизвестны.

При конденсации 1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола с фенилизо(тио)цианатами и их замещенными в ацетоновом растворе при длительном кипячении были синтезированы N-2 [1 (*n*-нитрофенил)]-1,3-пропандиол-N'-арил(тио)мочевины (A):



Это бесцветные или бледно-желтые кристаллические вещества с высокими температурами плавления (табл. 1). Они хорошо растворяются в ацетоне, спирте, диоксане, пиридине, хуже — в бензоле, четыреххлористом углероде, нерастворимы в воде, эфире, *n*-гексане.

Данные соединения оптически активны, поэтому синтезировали право-(*d*) и левовращающие (*l*) формы и их рацемическую смесь (*d* + *l*).

Биологические испытания некоторых из синтезированных веществ показали, что отдельные препараты обладают рострегулирующей активностью для двудольных и луковичных, а также противозлаковым гербицидным действием. Особенный интерес представляет препарат № 1, полученный из 1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола (*d*-форма). Последний является многотоннажным отходом производства синтетического антибиотика левомицетина [2], не находящим до настоящего времени практического применения.

## Экспериментальная часть

N-2. [1-(*n*-нитрофенил)]-1,3-пропандиол-N'-фенилмочевина (1). 1,06 г 1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола и 0,6 г фенилизоцианата в 30 мл ацетона кипятили с обратным холодильником в течение 9 ч. Растворитель упаривали досуха, остаток растирали с абсолютным эфиром и фильтровали. Полученный продукт размешивали с разбавленной (3—5%-ной) соляной кислотой, фильтровали, промывали осадок до нейтральной реакции, сушили и перекристаллизовывали из смеси спирта с бензолом. Выход 1,27 г (76%).

Производные мочевины и тиомочевины (2—7) получены аналогично.

N-[β-окси-β(*n*-нитрофенил)-этил]-N'-фенилмочевина (8). Получена аналогично из 0,9 г 1-(*n*-нитрофенил)-2-аминоэтанола и 0,6 г фенилизоцианата. Выход 0,8 г (53%).

## Методика испытаний

Первичная оценка биологической активности соединений проведена по методу Сергеевой [3] без добавления питательных веществ.

Повторность опытов пятикратная. Вещества растворяли в этаноле и разбавляли водой. В вариантах, где испытывали препараты в концентрации 0,100; 0,010 и 0,001%, содержание этанола в агаровой среде и в растворе, которым опрыскивали фасоль, было соответственно 15,00; 1,50 и 0,15%.

В вегетационном опыте фасоль в фазе двух-трех листьев опрыскивали водно-спиртовыми растворами веществ. Обработка двукратная с интервалом десять дней (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что в концентрации 0,010% вещества угнетали рост злаков. При большем разведении хорошо заметно избирательное стимулирование роста корней и стеблей некоторых двудольных растений.

В вегетационном опыте отмечается увеличение урожая семян и более раннее их созревание. Так, за десять дней до уборки урожая семена контрольных растений еще не созрели, а в вариантах, где фасоль обрабатывали веществами в концентрации 0,10%, спелых семян было от 30 до 73%.

Однократное опрыскивание тюльпанов 0,002%-ным раствором препарата № 1 задерживало рост листьев в те-

Таблица 1

Производные мочевины  $n\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{OH}$   
 $\text{NHCNHC}_6\text{H}_4\text{R}$   
 $\text{X}$

№ п. п	R	X	Выход, %	Т. пл., °C	Элемент	Найдено N, %	Формула	Вычислено N, %
1	H	O	76	191—193	N	12,72; 12,66	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ (d)	12,68
2	H	O	83	180—181	N	12,62; 12,44	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ (l)	12,68
3	H	O	65	173—174	N	12,02; 12,54	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ (d + l)	12,68
4	$n\text{-CH}_3$	O	55	187	N	12,32; 12,19	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (d)	12,16
5	$m\text{-O}_2\text{N}$	O	75	157—159	N	15,31; 15,30	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ (d)	15,55
6	$o\text{-CH}_3$	S	78	184—185	S	(S 8,99; 8,97)	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (d)	(S 8,87)
7	$o\text{-OCH}_3$	S	45	177,5—178,5	S	(S 8,49; 8,30)	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (d)	(S 8,49)



№ п. п	Формула	Концентра- ция веще- ства, %	На			
			Салат		Подсолнечник	
			ко- рень	сте- бель	ко- рень	сте- бель
1	$  \begin{array}{c}  n\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \\    \quad   \\  \text{OH} \quad \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\  \parallel \\  \text{O} \\  (d\text{-форма})  \end{array}  $	0,1	—	—	—	—
		0,01	64,0	83,8	130,3	96,8
		0,001	82,0	103,8	96,0	93,3
2	$  \begin{array}{c}  \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\  \parallel \\  \text{O} \\  (l\text{-форма})  \end{array}  $ $  \begin{array}{c}  n\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \\    \\  \text{OH} \\  (d + l\text{-форма } 1:1)  \end{array}  $	0,1	—	—	—	—
		0,01	49,1	88,0	102,1	81,7
		0,001	142,0	92,0	191,0	106,4
3	$  \begin{array}{c}  n\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2 \\    \quad   \\  \text{OH} \quad \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\  \parallel \\  \text{O}  \end{array}  $	0,1	—	—	—	—
		0,01	52,8	102,0	88,8	61,9
		0,001	85,0	82,3	123,7	89,6
4	$  \begin{array}{c}  n\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2 \\    \quad   \\  \text{OH} \quad \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\  \parallel \\  \text{O}  \end{array}  $	0,1	—	—	—	—
		0,01	46,6	44,7	51,8	63,8
		0,001	73,8	167,4	97,0	97,5

чение шести дней после обработки. Количество же цветов в начале цветения было в четыре раза больше, чем у контрольных растений. К концу цветения длина листьев выравнивалась по сравнению с контролем.

Однократное опрыскивание гиацинтов 0,002%-ным раствором вещества № 1 за восемь дней до начала цветения привело к заметным сдвигам в ритме роста и развития наземной части растения. Полное разворачивание листьев задерживалось на три дня; рост цветоноса ускорялся; кисть соцветия удлинялась, а количество цветов увеличивалось. Это улучшало товарные качества цветов и их привлекательность.

Двукратное опрыскивание примулы 0,1; 0,01; 0,001%-ными растворами веществ № 1 и 2 способствовало увеличению площади листовой поверхности и формированию дополнительного яруса цветов в соцветии.

Двукратное опрыскивание цикламенов 0,01%-ным раствором веществ № 1 и 2 не отразилось на габитусе растений, однако отдельные растения начали цвести на месяц раньше по сравнению с контрольными.

Таблица 2

водных мочевины, % к контролю

агаровой среде				Вегетационный метод, фасоль				
Редис		Овес		Высота растений	Среднесуточный прирост перед цветением	Количество стручков	Количество семян	Вес семян
корень	стебель	корень	стебель					
—	—	—	—	156,3	206	140	147	132
113,4	79,9	9,5	1,5	109,1	136	106	100	91
82,3	70,4	41,6	90,5	132,0	127	141	116	112
—	—	—	—	170,0	171	140	152	136
82,2	80,9	22,2	68,6	128,3	108	117	112	102
90,6	117,1	74,9	87,1	114,8	92	111	90	98
—	—	—	—	168,0	112	150	155	161
72,6	67,8	13,8	37,8	111,4	88	100	100	91
84,3	148,5	89,9	107,6	81,5	96	103	81	98
—	—	—	—	160,2	152	150	204	157
76,2	56,6	32,5	32,9	109,0	104	93	95	85
150,0	195,0	97,5	126,8	73,3	88	85	64	83

## Выводы

При конденсации 1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола с арилизо(тио)цианатами в ацетоновом растворе получены N-2[1-(*n*-нитрофенил)1-1,3-пропандиол-N'-арил(тио)мочевины и проведены биологические испытания некоторых из них.

Опрыскивание растений 0,1, 0,01 и 0,001%-ными растворами препаратов № 1 и 2 ускоряет рост стебля и листьев, а также развитие генеративных органов. В результате этого ускоряются зацветание и созревание фасоли, цикламенов и увеличивается урожай их семян.

Для гиацинтов и тюльпанов отмечено лучшее развитие цветков и соцветий при хорошем развитии листового аппарата.

Некоторые из синтезированных препаратов (№ 1, 2, 3 и 8) могут найти применение как регуляторы роста двудольных растений, а соединение № 1, кроме того, и как гербицид для злаков.



## Литература

1. Мельников Н. Н., Баскаков Ю. А. Химия гербицидов и регуляторов роста растений. Госхимиздат, М., 1962, 500; Калинин Ф. Л., Мерзинский Ю. Г. Регуляторы роста растений. «Наукова думка», К., 1965, 316.
2. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ, «Мир», М., 1964, 621; Майофис Л. С. Химия и технология химико-фармацевтических препаратов. «Медицина», М., 1964, 481.
3. Сергеева Т. А.— Защита растений, 1963, 2, 42.
4. Щеглов Ю. В. Тезисы доклада на IX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии. Секция химических средств регулирования роста и защиты растений. «Наука», М., 1965, 193.

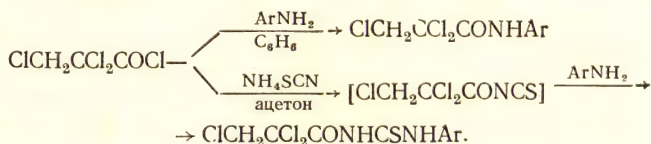
### НЕКОТОРЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2, 2, 3-ТРИХЛОРПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

З. А. Васильева, И. Г. Хаскин,  
Е. А. Шомова, Д. Ф. Ширанков

Пестицидную активность производных 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты начали изучать сравнительно недавно [1]. За границей 2,2,3-трихлорпропионовая кислота и ее натриевая соль известны также под названием препарат 6249 или омнидель [4].

Трихлорпропионитрил и трихлорпропионат натрия применяются для борьбы с сорняками в посевах хлопка, редиса, льна, люцерны, а также как инсектициды для борьбы с амбарным и рисовым долгоносиками, различными жуками и нематодами [4].

Ранее нами [2] описан метод получения 2,2,3-трихлорпропионитрила и трихлорпропионовой кислоты. Представляло интерес получить новые производные на основе 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты и изучить их фунгицидные и гербицидные свойства. Мы синтезировали ряд ариламидов и производных тиомочевин



Хлорангидрид 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты получали из последней с пятихлористым фосфором в четыреххлористом углероде, ариламиды 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты—из хлорангидрида кислоты и соответствующего амина (табл. 1).

При взаимодействии роданистого аммония с хлорангидридом 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты в ацетоновом растворе получали

Таблица 1

Амиды 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты  $\text{ClCH}_2\text{CCl}_2\text{CONHR}$ 

№ п. п	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
				Cl	N		Cl	N
1	$\text{COCCl}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	62	80—81,5	63,42; 63,59	4,01	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_6\text{NO}_2$	63,20	4,17
2	$\text{C}_6\text{H}_5$	90	60—61,5	42,48	5,45; 5,36	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}$	42,14	5,55
3	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}n$	Количе- ствен- ный	78—79	39,28	5,44; 5,30	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}$	39,86	5,25
4	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}M$		75—76	37,66; 37,43	—	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$	37,66	—
5	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}n$	94	75,5—76,5	48,96	5,11; 4,90	$\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_4\text{NO}$	49,43	4,88

Таблица 2

N-2,2,3-трихлорпропионил-N'-арилтиомочевины  $\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHCNHAgr}$ 

№ п. п	Agr	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
				Cl	S		Cl	S
6	$\text{C}_6\text{H}_5$	41	99,5—100,5	34,00; 33,76	—	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{OS}^*$	34,13	—
7	$o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	48	114,5—116	—	10,17; 10,01	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{OS}$	—	10,21
8	$m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	48	106—107,5	33,72; 33,57	10,08; 9,91	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{OS}$	33,82	10,21
9	$n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	44	91	—	9,78	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{OS}$	—	10,21
10	$o\text{-ClC}_6\text{H}_4$	54	83—84	—	9,56	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OS}$	—	9,27
11	$o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	42	105—106	30,00; 29,75	8,77; 8,67	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	29,82	8,99
12	$2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	40	92—94	—	8,66	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_5\text{N}_2\text{OS}$	—	8,43
13	$2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	45	111—113	—	8,88	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_5\text{N}_2\text{OS}$	—	8,43
14	$\beta\text{-C}_{10}\text{H}_7$	62	130—132	29,49; 29,25	9,28	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{OS}$	29,44	8,87

\* Найдено N, %: 8,94; 8,67. Вычислено N, %: 8,99.



# Фунгицидная активность производных 2,2,3-

Подавление роста колоний грибов (в % к контролю)

Препарат	Формула	<i>Aspegillus niger</i>		
		0,001%	0,01%	0,1%
Фениламид-2,2,3-трихлорпропионовой кислоты	$C_6H_5NHCOCCL_2CH_2Cl$	0	57	100
<i>n</i> -Хлорфениламид-2,2,3-трихлорпропионовой кислоты	$n-C_6H_4H_4NHCOCCL_2CH_2Cl$	0	35	100
<i>n</i> -Толиламид-2,2,3-трихлорпропионовой кислоты	$n-CH_3C_6H_4NHCOCCL_2CH_2Cl$	46	63	68
<i>m</i> -Анизиламид-2,2,3-трихлорпропионовой кислоты	$m-CH_3OC_6H_4NHCOCCL_2CH_2Cl$	16	67	100
Вторичный амид-2,2,3-трихлорпропионовой кислоты	$HN(COCCL_2CH_2Cl)_2$	0	23	40
N-( <i>o</i> -нитрофенил)-N'(2,2,3-трихлорпропионил)-тиомочевина	$o-O_2NC_6H_4NHCSNHCOCCL_2CH_2Cl$	82	86	100
N-(фенил)-N'(2,2,3-трихлорпропионил)-тиомочевина	$C_6H_5NHCSNHCOCCL_2CH_2Cl$	0	0	100
N( <i>m</i> -толил)-N'(2,2,3-трихлорпропионил)-тиомочевина	$m-CH_3C_6H_4NHCSNHCOCCL_2CH_2Cl$	23	31	45
N( <i>n</i> -толил)-N'(2,2,3-трихлорпропионил)-тиомочевина	$n-CH_3C_6H_4NHCSNHCOCCL_2CH_2Cl$	0	5	51
N-( <i>o</i> -толил)-N'(2,2,3-трихлорпропионил)-тиомочевина	$o-CH_3C_6H_4NHCSNHCOCCL_2CH_2Cl$	0	0	11
N-( <i>o</i> -хлорфенил)-N'(2,2,3-трихлорпропионил)-тиомочевина	$o-ClC_6H_4NHCSNHCOCCL_2CH_2Cl$	0	0	0
N-( $\beta$ -нафтил)-N'(2,2,3-трихлорпропионил)-тиомочевина	$\beta-C_{10}H_7NHCSNHCOCCL_2CH_2Cl$	23	27	31

соответствующий изотиоцианат. При попытке выделить его в чистом виде путем перегонки в вакууме он разлагался. Поэтому соответствующие производные тиомочевины синтезировали добавлением аминов в ацетоновый раствор изотиоцианата (табл. 2). По внешнему виду это бесцветные или слегка окрашенные в желтый цвет кристаллические продукты, растворимые в большинстве органических растворителей, нерастворимые в воде.

Полученные вещества проверяли на фунгицидную и гербицидную активность. Фунгицидная активность производных 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты определена на пяти культурах фитопа-

Таблица 3

## трихлорпропионовой кислоты

при соответствующей концентрации препарата

<i>Alternaria radicina</i>			<i>Botrytis cinerea</i>			<i>Rhizoctonia violaceae</i>			<i>Fusarium oxysporum</i>		
0,001%	0,01%	0,1%	0,001%	0,01%	0,1%	0,001%	0,01%	0,1%	0,001%	0,01%	0,1%
0	39	100	39	100	100	32	47	100	69	82	100
4	33	100	37	100	100	15	53	100	45	57	100
32	48	68	58	66	100	0	0	23	31	75	78
0	6	56	64	68	100	0	42	70	66	80	82
52	54	70	0	33	70	0	0	45	22	28	100
41	61	79	0	0	58	9	18	54	100	100	100
14	38	61	18	25	100	0	0	38	17	42	68
54	54	58	0	29	100	0	0	18	33	33	100
0	42	50	3	55	100	0	19	53	40	51	62
23	33	100	0	15	66	0	4	15	22	40	40
0	36	40	22	39	66	0	0	19	45	49	80
50	54	62	0	45	54	0	0	100	12	28	51

тогенных грибов по проценту подавления роста колоний грибов в сравнении с контролем (табл. 3) [3]. Проведенные биологические испытания показали, что ариламида обладают значительной фунгицидной активностью. Так, фенил- и *n*-хлорфениламида 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты подавляют рост всех видов грибов в 0,1%-ной концентрации, *n*-метил- и *m*-метоксифениламида имеют несколько меньшую активность. Производные N-(2,2,3-трихлорпропионил)-N'-арилтиомочевины значительно уступают по своей активности амидам. Из них только N-(2,2,3-трихлорпропионил)-N'-фенил- и *o*-нитрофенилтиомочевины близки по активности к амидам.



Гербицидная активность производных 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты

Формула	Концен- трация, %	Однодольные			Двудольные		
		Всхожесть, %	Длина корня, % (к контро- лю)	Длина стебля, % (к контро- лю)	Всхо- жесть, %	Длина корня, % (к кон- тролю)	Длина стебля, % (к кон- тролю)
$\text{ClCH}_2\text{CCl}_2\text{CONHC}_6\text{H}_5$	0,1	51,3	3,3	18,8	94,0	59,7	62,2
	0,5	13,8	2,2	8,0	100,0	22,2	29,5
	1,0	2,8	2,2	7,3	94,3	9,7	21,3
$\text{ClCH}_2\text{CCl}_2\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{Cl}-n$	0,1	90,3	13,4	47,8	91,4	62,5	90,1
	0,5	50,0	4,5	18,8	92,7	26,3	45,9
	1,0	38,8	3,4	16,0	95,1	22,2	42,6
$\text{ClCH}_2\text{CCl}_2\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3-n$	0,1	81,8	7,9	37,7	92,7	72,2	100,0
	0,5	41,6	3,4	26,0	91,0	45,8	55,7
	1,0	41,6	3,4	26,0	91,0	58,3	62,2
$\text{ClCH}_2\text{CCl}_2\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-m$	0,1	94,5	6,7	46,3	92,6	55,6	90,2
	0,5	52,8	3,3	26,0	94,0	31,9	42,6
	1,0	62,5	4,4	20,2	91,2	23,6	47,5
$(\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CO})_2\text{NH}$	0,1	100,0	88,0	42,0	97,1	60,5	90,4
	0,5	100,0	40,5	35,5	97,1	23,6	75,3
	1,0	87,8	14,2	26,1	94,1	16,6	46,5
$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHC(S)NHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-o$	0,1	80,9	68,5	91,6	95,4	95,3	100,0
	0,5	44,1	22,2	50,0	89,3	65,1	67,7
	1,0	50,0	7,0	39,6	98,4	37,2	43,5
$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHC(S)NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3-m$	0,1	100,0	60,8	54,8	100,0	72,2	94,5
	0,5	95,5	27,3	54,8	95,5	50,0	65,7
	1,0	68,2	10,7	38,7	102,9	48,6	54,7
$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHC(S)NHC}_6\text{H}_4\text{Cl}-o$	0,1	100,0	75,0	43,5	98,5	90,2	100,0
	0,5	98,4	45,3	32,2	95,5	59,7	82,1
	1,0	84,7	8,3	27,4	95,5	36,1	60,2
$\text{CH}_2\text{ClCCl}_2\text{CONHC(S)NHC}_{10}\text{H}_7-\beta$	0,1	95,5	20,2	64,5	97,2	58,3	100,0
	0,5	100,0	16,6	61,3	100,0	57,0	100,0
	1,0	100,0	14,2	69,3	92,7	57,0	100,0

О гербицидной активности веществ судили по действию их на рост семян овса (однодольные растения) и редиса (двудольные), выращиваемые в агаровой среде (табл. 4). Полученные вещества обладали низкой гербицидной активностью. Из них только фенил- и *п*-хлорфениламида 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты в 1%-ной концентрации проявляли некоторую физиологическую активность на однодольных растениях.

### Экспериментальная часть

*Н-фениламид-2,2,3-трихлорпропионовой кислоты (2)*. В бензольный раствор 0,005 моля анилина добавили 0,005 моля хлорангидрида 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты. Полученную смесь нагревали на водяной бане до прекращения выделения хлористого водорода. Бензол упаривали и полученный кристаллический продукт перекристаллизовывали из метилового спирта. Соединения № 3—5 получены аналогично.

*Вторичный амид 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты (1)*. Смесь эквимолекулярных количеств (0,015 моля) 2,2,3-трихлорпропионитрила и 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты в присутствии 0,15 *мл* концентрированной серной кислоты нагревали с обратным холодильником при энергичном перемешивании при 140—160° С в течение 5 ч. Затем реакционную массу разгоняли в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 160—180° С (5 *мм рт. ст.*). Спустя некоторое время продукт закристаллизовывался в бесцветные кристаллы.

*Н-(2,2,3-трихлорпропионил)-N'-арилтиомочевины*. Смесь эквимолекулярных количеств хлорангидрида 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты и роданистого аммония в ацетоне перемешивали при комнатной температуре в течение 30 *мин.* Затем к смеси приливали эквимолекулярное количество раствора ароматического амина в ацетоне. Наблюдается небольшое разогревание. После одночасовой выдержки при комнатной температуре и хорошо перемешивании массу выливали в воду. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили. После перекристаллизации из водного этанола получали бесцветные или бледно-желтые кристаллические продукты (табл. 2).

### Методика испытаний

Первичную оценку гербицидной активности проводили в чашках Петри в агаровой среде. Агаровую среду готовили растворением 14 г агара в 2 л воды при нагревании на водяной бане. Испытуемый препарат растворяли в ацетоне.

Испытывали действие препарата на овес и редис в трех различных концентрациях: 0,1, 0,5 и 1,0%. В чашку Петри наливали 40 *мл* агаровой среды, которую обрабатывали 2 *мл* рабочего раствора. В агаровую среду на одну половину чашки Петри высевали 25 семян



овса, а на другую — 25 семян редиса. Контрольные семена высевали на чистый агар. Чашки Петри с посеянными в них семенами помещали в термостат без освещения при температуре 29° С. Продолжительность опыта — шесть суток. Опыт проводили в трех повторностях. После этого определяли всхожесть семян, измеряли длину стеблей и корней растений. Полученные данные усредняли, результаты выражали в процентах к контролю (табл. 4).

## Выводы

Реакцией хлорангидрида 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты с ароматическими аминами и роданистым аммонием получены новые ариламида, тиомочевина и изучены их физиологические свойства.

Показано, что ариламида 2,2,3-трихлорпропионовой кислоты обладают фунгицидными свойствами.

## Литература

1. Мельников Н. Н., Баскаков Ю. А. Химия гербицидов и регуляторов роста растений. Госхимиздат, М., 1962, 169.
2. Хаскин И. Г., Васильева З. А.— Авторское свид. № 163601; Бюлл. изобр., № 13, 1964; Хаскин И. Г., Васильева З. А.— Хим. пром., 1965, 579.
3. Шомова Е. А., Рудавский В. П., Хаскин И. Г.— Микробиол., 1965, 34, 4, 715.
4. Barrons K. C. Пат. США, № 2807530, 1957; РЖХим., 28750 П 1959, Kramer D, Manzke — Deutsch. Landwirtschaft., 1959, 10, 500; РЖХим., 49086, 1960, Lichty I. G.— Пат. США 2361552, 1944; Ch. A., 1945, 39, 22972 S me y k a l K., P a l l u t z H.— Angew. Chem., 1963, 75, 172.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫХ ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

**О. С. Степанова, В. П. Соловьева,  
А. И. Чекурда, Н. З. Прудник**

(Одесский государственный университет  
им. И. И. Мечникова)

Сорбиновая кислота известна своим высокоэффективным фунгицидным и бактерицидным действием и находит широкое применение в качестве консерванта многих пищевых продуктов [1—7].

Установлено, что она безвредна для живого организма. Однако в литературе вопрос о физиологическом воздействии сорбиновой кислоты и ее производных на организм не освещался. Мы попытались в какой-то степени восполнить этот пробел и исследовали физиологическую активность сорбиновой кислоты, ее сложного пропилового эфира и сорбинового спирта. Испытание физиологической активнос-

ти проводили во Всесоюзном научно-исследовательском институте глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова в лаборатории тканевых препаратов.

Предварительно было изучено токсическое действие исследуемых препаратов в опытах на белых мышах. Животным, подобранным по весу и возрасту, вводили внутримышечно по 0,1 мл спиртового раствора пропилового эфира сорбиновой кислоты, сорбинового спирта и бутилового эфира сорбинового спирта в разведении 1 : 10, т. е. 35 мг на 1 кг живого веса. В течение трехмесячного наблюдения над животными отклонений от нормы в их поведении и состоянии не замечалось. Убедившись, что испытуемые вещества нетоксичны, мы приступили к изучению их физиологической активности.

Физиологическую активность исследовали фагоцитарным методом. Фагоцитоз занимает ведущее место среди различных защитных приспособлений организма. Хорошим объективным показателем состояния организма является фагоцитарная реакция [4]. Это побудило нас использовать ее для выяснения вопроса о влиянии сорбиновой кислоты и ее производных на иммунобиологическое состояние организма. Был использован метод исследования фагоцитарной активности путем определения фагоцитарного показателя. Влияние веществ на фагоцитарную активность лейкоцитов изучено на морских свинках.

### Методика эксперимента

Исследуемые вещества (сорбиновая кислота, ее пропиловый эфир и сорбиновый спирт) по 1 мл 1%-ного масляного раствора скамливали животным в течение 20 дней. Фагоцитарный показатель у каждого животного определяли два раза до введения испытуемого вещества. Животных по однородным показателям делили на три группы и затем определяли фагоцитарный показатель на 5, 10, 15, 20-й день во время кормления и на 10-й день после прекращения кормления.

Фагоцитарный показатель определяли по следующей методике. Микропипеткой вносили в пробирку одну часть 3%-ного раствора лимоннокислого натрия и смешивали с двумя частями крови, взятой из ушной вены морской свинки. Затем в пробирку прибавляли одну часть двухмиллиардной взвеси суточной агаровой культуры стафилакокка 209. Пробирки легко встряхивали и помещали в термостат на 20 мин при температуре 37°С. После этого содержимое пробирок снова перемешивали и на предметном стекле готовили два мазка, которые фиксировали метиловым спиртом и окрашивали по Романовскому — Гимзу.

Интенсивность фагоцитоза определяли путем вычисления фагоцитарного показателя, для чего общее число обнаруженных в лейкоцитах кокков делили на 100.

Установлено, что под влиянием сорбиновой кислоты и ее производных фагоцитарная активность лейкоцитов крови у подопытных



животных повышалась, причем у некоторых — в четыре-пять раз. Повышение фагоцитарного показателя в значительной степени отмечали в период кормления на 15-й и 20-й день после начала скармливания (табл. 1).

Таблица 1

**Фагоцитарный показатель лейкоцитов морских свинок**

Группа животных	Вещество	Норма	5-й день	10-й день	15-й день	20-й день	30-й день
1	Сорбиновая кислота	1,8	2,9	5,2	6,2	4,6	1,6
2	Сорбиновый спирт	0,9	1,5	2,8	3,4	2,3	1,4
3	Пропиловый эфир сорбиновой кислоты	1,0	3,3	2,7	6,3	1,5	1,3

Анализируя данные, представленные в таблице, можно отметить следующие закономерности, характерные для каждой группы животных с различной обработкой. В первой и второй группах фагоцитарный показатель возрастает постепенно, достигая максимального значения на 15-й день, а затем падает. В третьей группе фагоцитарный показатель повышается на 5-й день, к 10-му дню он несколько снижается, затем повышается и на 20-й день опять снижается.

Таблица 2

**Степень повышения фагоцитарного показателя лейкоцитов в различных группах морских свинок**

Группа животных	Вещество	Норма	5-й день	10-й день	15-й день	20-й день
1	Сорбиновая кислота	1,8	1,6	2,6	3,4	2,5
2	Сорбиновый спирт	0,9	1,6	3,0	3,7	2,5
3	Пропиловый эфир сорбиновой кислоты	1,0	3,3	2,7	6,3	1,5

Переходя к вопросу о степени повышения фагоцитарного показателя в отдельных группах животных на основании проведенного анализа можно сделать вывод, что наибольшее увеличение его имеет место на 15-й и 20-й день наблюдения (табл. 2).

Полученные данные о влиянии сорбиновой кислоты и ее производных на фагоцитарную активность лейкоцитов указывают на повышение последней во всех анализируемых случаях.

## Выводы

Введение сорбиновой кислоты, пропилового эфира сорбиновой кислоты и сорбинового спирта постепенно повышает фагоцитарную активность лейкоцитов морских свинок (в среднем на два-три раза), достигающую максимума на 15—20-й день. Повышенная фагоцитарная активность наблюдалась в течение всего периода обработки животных.

Сорбиновая кислота и ее эфиры наряду с бактерицидными и фунгицидными свойствами при ежедневном введении в организм регос в количестве 15 мг на 1 кг живого веса повышает сопротивляемость организма морских свинок по отношению к стафилококку 209 в два-три раза, в некоторых случаях — в четыре — шесть раз.

## Литература

1. Степанова О. С. и др. — Маслоб.-жир. пром., 1966, 2, 10—11.
2. Табак О. Н. — Бюлл. научно-технической информации Молдав. н.-и. ин-та садоводства, виноградарства и виноделия, 1961, 4, 99—101.
3. Фанг-Юнг А. Ф. — Изв. высш. уч. зав. Пищ. технол. 1963, 5, 81—82.
4. Мечников И. И. Избранные труды АН СССР. Изд-во АН СССР, М., 1951, 520.
5. Winkelman F. — Milchwis., 1960, 15, 11, 565—571.
6. Verries J. — Chim. et Ind., 1962, 87, 5, 631—676.
7. Roussel C. — Rev. conserve, 1962, 17, 3, 211—212.

## ОБ ОКИСЛЕНИИ «ОТДУВА» С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

**А. В. Богатский, З. И. Жилина,  
Д. Б. Фурман, М. В. Домбровская,  
Е. А. Станкевич, О. Л. Соловьева**

**[Одесский государственный университет  
им. И. И. Мечникова]**

Ранее мы сообщали о том, что карбоновые кислоты «отдува» (побочного продукта, образующегося при производстве битумов) стимулируют рост растений [1]. Ввиду того что «отдув» содержит небольшое количество кислот (около 1%), интересно было изучить возможность его окисления с целью увеличения содержания карбоновых кислот.

Мы поставили две серии опытов по окислению. При этом использовали обычные методики окисления [2, 3] и методы каталитического окисления [4, 5]. В первой предварительной серии окисление проводили с целью изучения сравнительной активности различных катализаторов. Исследовали  $MnO_2$ ,  $V_2O_5$ ,  $Cr_2O_3$ , нафтенат марганца и нафтенат марганца с добавкой перекиси третичного бутила.



Наиболее эффективным катализатором окисления «отдува» оказался нафтенат марганца (0,05%) с добавкой перекиси третичного бутила (0,002%).

Вторую серию опытов для определения оптимальных температурных условий окисления проводили в присутствии катализатора (нафтенат марганца с добавкой перекиси третичного бутила). Опыты показали, что оптимальным режимом окисления является температура 120° С при скорости подачи воздуха 25 л/ч. В этих условиях удается достичь увеличения кислотного числа до 30 мг КОН/г, причем преимущественно образуются нафтеновые кислоты. При более высокой температуре процесс сдвигается в сторону получения оксикислот.

Таблица 1

Свойства метиловых эфиров кислот,  
полученных при окислении «отдува»

Фракция	Т. кип., °С (р, мм рт. ст.)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	Число омыления
I	67—135 (5)	0,9080	1,4540	306,81
II	140—172 (5)	0,9303	1,4600	216,92
III	215—265 (5)	0,9491	1,4650	190,8

Таким образом, показана принципиальная возможность повышения содержания кислот в «отдуве» до 5—6% путем окисления.

Полученные в результате окисления кислоты исследовали более подробно, для чего их подвергали трехкратной очистке по Шпицу и Хонигу [6], а затем превращали в метиловые эфиры. Метиловые эфиры перегоняли в вакууме, получая три фракции в широком интервале температур (табл. 1).

Как видно из табл. 1, полученные кислоты представляют, по-видимому, очень сложную смесь со свойствами, подобными свойствам других кислот такого же типа.

Мы изучили ростовую активность кислот «отдува» и кислот, полученных в результате окисления, на пшенице сорта Мичуринка и нуте Краснокутском. Предварительные опыты показали, что наилучшей ростовой активностью обладают кислоты, полученные при окислении «отдува» в присутствии нафтената марганца. В табл. 2 представлены данные, характеризующие сравнительную ростовую активность натриевых солей обычных кислот отдува (А) и натриевых солей кислот, полученных при окислении «отдува» в присутствии нафтената марганца (Б). Показатели роста определяли по отношению к контролю (100%) на 10-й и 18-й день опыта.

Из данных табл. 2 следует, что А и Б оказывают стимулирующее влияние на оба вида растений, но проявляется оно своеобразно и специфично.

Так, измерение высоты растений показало, что соли А и Б при действии на пшеницу проявляют стабильное стимулирующее действие. Действие на нут слабее, причем в начале наблюдается неко-

Таблица 2

**Ростовая активность натриевых солей кислот «отдува» (А) и кислот, полученных при окислении «отдува» (Б) (в % к контролю)**

Водный раствор натриевой соли, %	Высота растения		Длина корней		Сырой вес 10 растений		Сырой вес стеблей		Сырой вес корней	
	10-й	18-й	10-й	18-й	10-й	18-й	10-й	18-й	10-й	18-й

Пшеница сорта Мичуринка

А, 0,005	103,0	130,0	100,0	171,7	104,0	112,0	111,0	113,6	109,1	109,8
А, 0,0005	102,0	108,0	97,6	107,6	89,0	98,0	103,0	97,6	70,0	98,7
Б, 0,005	107,5	88,4	141,2	111,0	112,0	101,0	111,2	132,8	137,0	105,6
Б, 0,0005	107,0	110,5	107,6	108,4	109,2	123,0	111,2	141,6	129,3	104,2

Нут Краснокутский

А, 0,005	94,8	104,9	106,9	110,5	97,4	112,9	92,5	107,7	86,5	125,3
А, 0,0005	98,4	102,0	100,0	108,4	95,2	101,6	97,1	104,1	98,0	103,4
Б, 0,005	98,6	89,1	105,3	104,9	83,2	89,1	85,6	96,0	85,0	82,9
Б, 0,0005	104,8	111,0	106,0	122,9	103,8	120,0	110,0	109,4	103,0	151,4

торое угнетение роста, а затем усиление. Особенно четко проявляется стимулирующее действие при сравнении веса растений.

Интересно, что закономерности изменения длины и веса растений соответствуют закономерностям изменения длины корней и коррелируют с данными об изменении зеленой массы растений.

Таблица 3

**Ростовая активность (в % к контролю) отдельных фракций кислот, полученных при окислении «отдува», при действии на пшеницу сорта Мичуринка**

Водный раствор натриевых солей, %	Высота растения	Длина корней	Сырой вес растений	Сырой вес стеблей	Сырой вес корней	Сухой вес растений	Сухой вес стеблей	Сухой вес корней
I 0,005	104,77	131,62	106,50	107,80	119,30	117,36	114,60	123,00
I 0,0005	100,04	135,80	99,32	94,96	112,00	102,00	102,50	100,00
II 0,005	101,00	118,10	105,90	106,00	105,40	125,00	119,50	127,80
II 0,0005	104,31	124,40	112,80	106,20	132,00	112,00	121,96	116,13
III 0,005	113,70	117,60	117,90	120,90	109,40	119,10	136,60	—
III 0,0005	108,76	136,40	110,41	108,49	116,00	118,70	117,10	112,00

В табл. 3 приведены данные, характеризующие сравнительную ростовую активность отдельных фракций кислот, полученных при окислении «отдува». Из этой таблицы видно, что наибольшим стимулирующим эффектом обладают натриевые соли высококипящих кислот.



Из сказанного можно сделать вывод о том, что соли кислот, полученных при окислении «отдува», являются стимуляторами роста не меньшей эффективности, чем другие стимуляторы подобного типа и что ростовая активность существенно зависит от состава указанных кислот.

### Экспериментальная часть

Сырьем для окисления служила среднесуточная проба «отдува», полученного при окислении гудрона восточных нефтей СССР из битумной установки Одесского нефтеперерабатывающего завода, имевшая следующие показатели:  $d_4^{20} = 0,8830$ ;  $n_D^{20} = 1,4909$ ; Т. застыв.  $7,5^\circ\text{C}$ ; вспышки по Мартенс — Пенскому  $66^\circ\text{C}$ ; содержание серы 2,28%; молекулярный вес 217, иодное число 4,6; кислотное число 3,7 мг КОН/г. Групповой состав: углеводороды 84,55%; спирто-бензольные и бензольные смолы 15,45%.

Полученный таким образом «отдув» разделяли на две части, из которых одну обрабатывали 10%-ным раствором NaOH с целью удаления кислот и фенолов, а вторую оставляли без изменений. Следовательно, окислению подвергался как «отдув», содержащий кислоты, так и «отдув» без кислот.

Первую серию опытов проводили в реакционной колбе, снабженной термометром, обратным холодильником и пробоотборником. Воздух подавали через рассеивающий фильтр со скоростью 25 л/ч, а температуру окисляющейся смеси поддерживали в пределах  $115\text{—}120^\circ\text{C}$ . Окисление проводили непрерывно и контролировали определением кислотных чисел и некоторых других констант.

Вторая серия опытов проходила в стеклянной колонке с электрообогревом. Диаметр колонки 5,5 см, длина 100 см, объем стеклянной насадки 700 см<sup>3</sup>. Воздух подавали со скоростью 25 л/ч. В этих опытах в качестве катализатора использовали нафтенат марганца (0,05% в пересчете на Mn) с добавкой перекиси третичного бутила (0,002%), при температуре  $130^\circ\text{C}$ , времени окисления 22 ч. При этих условиях кислотное число достигало величины 33,7.

Выделенные из оксидата по методике [7] кислоты представляли сложную смесь, содержащую нафтеновые кислоты и оксикислоты. Натриевые соли синтезировали обычным методом после трехкратной очистки кислот от примесей. Константы смесей кислот после очистки были следующими: кислотное число 222,6 мг КОН/г; число омыления 222,13 мг КОН/г; иодное число 8,0;  $d_4^{20} = 0,9882$ ;  $n_D^{20} = 1,478$ .

Метилвые эфиры указанных кислот, полученные обычной этерификацией, являются легкоподвижными жидкостями с неприятным запахом, напоминающим фруктовый, но имеющим навязчивый характер.

Фракционирование метиловых эфиров проводили из колбы Фаворского с колонкой Вигре (60 см). Некоторое количество эфи-

ров каждой фракции омылено до кислот, а кислоты переведены в соли и использованы для физиологических испытаний.

Физиологические испытания проводили согласно методикам [1]. Семена пшеницы Мичуринка и нута Краснокутского замачивали на 12 ч в растворах указанных солей двух концентраций (0,005 и 0,0005%).

## Выводы

Показана возможность окисления «отдува» с целью увеличения в нем относительного содержания наftenовых кислот. Одним из лучших катализаторов указанной реакции является наftenат марганца в смеси с перекисью третичного бутила при оптимальной температуре 120° С.

Натриевые соли наftenовых кислот, полученных окислением «отдува», обладают ростовой активностью, подобной активности солей кислот «отдува».

Наибольшую физиологическую активность проявляют высококипящие фракции кислот, полученные при окислении «отдува».

## Литература

1. Богатский А. В. и др. IX Менделеевский съезд. Рефераты докладов и сообщ. «Наука», М., 2, 1965, 9.
2. Ржавская Ф. М.— Нефтепереработка и нефтехимия, 1962, 5.
3. Лосев Н. П., Смирнов Р. Н.— В кн.: Проблемы окисления углеводородов. Изд-во АН СССР, М., 1954, 152.
4. Зейналов Б. К., Ахундов А. А.— Азерб. хим. ж. 1964, 2.
5. Тютюников Б. И.— Нефтяное и сланцевое хозяйство, 1924, 6, 3, 471.
6. Нафтали М. Химия, технология и анализ наftenовых кислот. Госхимиздат, М., 1934, 26.
7. Рыбак Б. М. Анализ нефти и нефтепродуктов. Гостехиздат, М., 1962, 455.

## ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕФТЯНЫХ КИСЛОТ ДИЗЕЛЬНОГО ТОПЛИВА И «ОТДУВА», ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ВОСТОЧНЫХ НЕФТЕЙ СССР

**Р. В. Анброх, Л. Д. Загрийчук,  
О. Л. Соловьева, И. А. Новицкая,  
А. В. Богатский**

(Одесский государственный университет  
им. И. И. Мечникова)

Совместными работами сотрудников кафедры органической химии Одесского госуниверситета и Одесского нефтеперерабатывающего завода (ОНЗ) показано, что натриевые соли кислот «отдува» (побочного продукта битумного производ-



Физико-химические свойства фракций МЭДТ

Фракция	Пределы кип., °C ( <i>p</i> , мм рт. ст.)	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	Число омыления, мгКОН/г	К. ч., мгКОН/г	И. ч. по Гюблю — Валлеру, г 1,7/100 г	Молекулярный вес		Цвет
							по числу омыления	по масс- спектро- метру	
1	47—87 (3)	1,4351	0,9034	273,7	4,9	4,63	205,0	200	Бесцветная
2	87—103,5 (3)	1,4462	0,9161	250,8	5,9	2,70	223,6	214	»
3	103,5—121 (3)	1,4540	0,9228	236,5	10,7	8,14	237,4	228	Желтоватая
4	118—131,5 (2)	1,4571	0,9220	222,9	6,8	4,54	251,6	—	Желтая
5	131,5—148,5 (2)	1,4630	0,9220	208,7	15,9	5,33	268,8	—	»
6	148,5—187,5 (2)	1,4899	0,9268	194,5	21,0	7,89	288,4	—	»
7	187,5—207,0 (2)	1,4795	0,9366	175,9	15,9	10,18	318,9	—	Оранжевая
Неразделенная смесь	47—219 (3)	1,4594	0,9281	228,1	8,0	9,58	245,9	—	Желтая

ства) обладают физиологической активностью, подобной известным нефтяным ростовым веществам (НРВ) [1]. Тогда же на ОНЗ установили, что нефтяные кислоты дизельной фракции восточных нефтей СССР являются также аналогами НРВ. Настоящая работа служит продолжением предыдущих и посвящена выяснению состава и природы нефтяных кислот дизельного топлива и «отдува» на базе восточных нефтей СССР и их физиологической активности. Мы полагали, что исследование такого рода интересно ввиду исключительно малой изученности химической природы ростовой активности НРВ и настоятельной необходимости серьезно разобраться в этой проблеме.

В первую очередь мы изучали кислоты дизельного топлива. Последние получали при раскислении щелочных вытяжек после очистки дизельного топлива ромашкинской и мухановской нефтей, предоставленных нам ОНЗ. Сырые нефтяные кислоты, трижды очищенные по Шпицу и Хоницу [2], представляли темно-коричневую жидкость с неприятным навязчивым запахом и следующими физико-химическими показателями:  $d_4^{20} = 0,9476$ ;  $n_D^{20} = 1,4710$ ; кислотное число (к. ч.) 228 мг КОН/г; иодное число (и. ч.) 7,29 г  $I_2/100$  г; S 0,56%,  $\gamma_{80} = 27,92$  сст.

Для дополнительной очистки и дальнейшего исследования исходные кислоты превращали в их метиловые эфиры по обычной методике [4]. Метиловые эфиры фракционировали в вакууме из колбы Фаворского с колонкой Вигре (60 см), причем после двукратной перегонки собрано семь фракций (табл. 1).

Разгонка метиловых эфиров нефтяных кислот дизельного топлива (МЭДТ) показала, что эфиры являются чрезвычайно сложной смесью и выделить индивидуальные вещества из этой смеси очень трудно. В процессе перегонки МЭДТ происходит, по-видимому, их частичная деструкция. Этот вывод следует из того, что отдельные фракции МЭДТ имеют невысокие кислотные числа, в то время как исходные метиловые эфиры не имели кислотных чисел. Низкие иодные числа свидетельствуют о насыщенном характере кислот, входящих в состав дизельного топлива восточных нефтей СССР.

В литературе нет сведений о составе и природе нефтяных кислот восточных нефтей СССР. Из сопоставления данных настоящей работы (пределов кипения МЭДТ и к. ч. кислот, выделенных омылением МЭДТ) с [3] можно предположить, что изучаемые нами МЭДТ — это эфиры кислот с количеством углеродных атомов от 10 до 16 и более, что согласуется с данными по элементарному составу этих соединений (табл. 2).

Сравнивая эмпирические формулы для метиловых эфиров моноциклических и бициклических нафтеновых кислот, а также алифатических кислот с формулами, выведенными для фракций МЭДТ, можно сделать вывод о том, что первая и вторая фракции представляют смеси метиловых эфиров алифатических и нафтеновых кислот; остальные фракции (3—7) — сложные смеси моно-, би- и



## Химические свойства МЭДТ

Фракция	Элементарный состав, %				Эмпирическая формула	Гомологический ряд
	С	Н	О (по разности)	S		
1	71,37	11,71	16,92	Отсутствует	$C_{10,18}H_{20,81}CO_{2,16}CH_3$	$C_nH_{2n+0,45}CO_{2,16}CH_3$
2	72,75	11,84	15,41	»	$C_{11,54}H_{23,26}CO_{2,15}CH_3$	$C_nH_{2n+0,18}CO_{2,15}CH_3$
3	74,24	11,13	14,63	»	$C_{12,67}H_{23,21}CO_{2,17}CH_3$	$C_nH_{2n-2,13}CO_{2,17}CH_3$
4	74,08	11,36	14,56	»	$C_{13,51}H_{25,35}CO_{2,29}CH_3$	$C_nH_{2n-1,67}CO_{2,29}CH_3$
6	77,37	11,23	11,00	0,40	$C_{16,57}H_{29,13}CO_{1,97}CH_3$	$C_nH_{2n-4,01}CO_{1,97}CH_3$
7	78,15	11,13	9,97	0,75	$C_{18,75}H_{32,20}CO_{1,99}CH_3$	$C_nH_{2n-5,30}CO_{1,99}CH_3$
Неразделенная смесь	73,79	10,76	14,93	0,52	$C_{13,10}H_{23,24}CO_{2,29}CH_3$	$C_nH_{2n-2,96}CO_{2,29}CH_3$
МЭ нафтовых моноциклических кислот	—	—	—	—	—	$C_nH_{2n-1}COOCH_3$
МЭ нафтовых бициклических кислот	—	—	—	—	—	$C_nH_{2n-3}COOCH_3$
МЭ жирных кислот	—	—	—	—	—	$C_nH_{2n+1}COOCH_3$

полициклических нафтеновых кислот. Нами начато более глубокое исследование указанных фракций с целью выделения индивидуальных веществ и установления их строения.

Интересно было изучить и кислоты «отдува». Исследуемый «отдув» отобран в июле 1964 г. на ОНЗ из нескольких производственных кубов по линии паротушения в течение всего процесса окисления гудрона до битума марки БН-V. Сырьем для получения гудрона служили мазут и крекинг — остаток ромашкинской нефти в соотношениях 2 : 1 и 3 : 1.

Таблица 3  
Физико-химические свойства фракций МЭО

Фракция	Пределы кип., °С (4 мм рт. ст.)	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	Число омыления, мг КОН/г	К. ч., мг КОН/г	И. ч. по Гюб. лю-Валле-ру, г I <sub>2</sub> /100 г	Молекулярный вес		Цвет	Запах
							по числу омыления	по масс-спектрометру		
1	40—146	1,4610	0,9296	285,7	4,21	21,61	196,3	186	Желтый	Фруктовый
2	146—200	1,4930	0,9727	216,0	19,10	39,00	259,7	—	Оранжевый	Керосиновый

«Отдув» — маслянистая темно-коричневая жидкость со следующими константами:  $\gamma_{50} = 5,61$  ссм; т. застывания 7,5°С;  $d_4^{20} = 0,883$ ;  $n_D^{20} = 1,4909$ ; т. вспышки 66°С; S 2,28%; к. ч. 2,6 мг КОН/г; и. ч. 4,6 г I<sub>2</sub>/100 г; молекулярный вес 217,4; содержание нефтяных кислот

Таблица 4  
Химические свойства фракций МЭО

Фракция	Элементарный состав, %				Эмпирическая формула	Гомологический ряд
	С	Н	О (по разности)	S		
1	70,90	10,49	18,61	Отсутствует	C <sub>9,50</sub> H <sub>17,42</sub> CO <sub>2,28</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>n</sub> H <sub>2n-1,58</sub> CO <sub>2,28</sub> CH <sub>3</sub>
2	74,69	9,94	13,27	2,1	C <sub>14,14</sub> H <sub>22,60</sub> CO <sub>2,15</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>n</sub> H <sub>2n-5,68</sub> CO <sub>2,15</sub> CH <sub>3</sub>

1,01%; групповой состав — углеводородная часть 84,55%; бензольные смолы 3,85%; спирто-бензольные смолы 11,60%.

Извлечение кислот из «отдува» проводили обычным способом, причем замечено, что в состав «отдува» входят кислоты, растворимые и нерастворимые в петролейном эфире. По-видимому, нерастворимые кислоты являются асфальтогеновыми.



Ростовая активность различных солей КДТ и КО (в % к контролю)

Водный раствор соли (концентрация, %)		Высота растения		Длина корней		Сырой вес десяти растений		Сырой вес стеблей		Сырой вес корней	
		10-й	18-й	10-й	18-й	10-й	18-й	10-й	18-й	10-й	18-й
КДТ											
Li	0,005	100,00	113,10	116,45	103,10	112,63	97,44	107,15	103,24	128,0	82,59
	0,0005	105,63	112,64	116,26	95,18	115,80	103,00	107,15	107,72	140,0	80,00
NH <sub>4</sub>	0,005	111,74	108,08	98,67	97,95	121,06	128,30	121,43	116,70	120,0	140,30
	0,0005	69,30	103,57	96,75	129,16	89,50	102,60	78,60	106,83	120,0	100,00
Na	0,005	64,38	112,21	96,00	121,15	84,30	112,20	77,15	111,70	104,0	110,69
	0,0005	109,24	120,29	94,00	104,83	121,06	116,00	114,30	103,00	140,0	115,92
K	0,005	105,07	99,66	106,17	90,99	104,55	90,90	100,00	89,00	123,9	96,00
	0,0005	100,00	78,67	100,00	95,24	91,00	77,70	86,21	74,32	110,0	96,00
КО											
Li	0,005	98,60	84,10	84,52	70,44	100,00	72,10	92,90	87,08	120,0	60,27
	0,0005	101,95	100,00	92,28	82,04	110,60	102,60	110,00	100,60	120,0	107,15
NH <sub>4</sub>	0,005	111,74	113,10	144,70	120,44	121,06	99,36	114,30	105,03	140,0	84,83
	0,0005	101,40	100,33	86,43	82,04	110,60	112,20	102,90	107,72	132,0	80,0
Na	0,005	110,13	105,36	121,36	102,49	118,20	109,65	126,50	115,60	119,5	98,00
	0,005	102,85	104,00	80,91	96,69	110,90	99,63	109,20	103,67	88,5	92,00
K	0,005	94,90	92,49	99,06	90,57	109,10	105,30	103,50	101,00	133,0	108,00
	0,0005	107,92	106,98	119,34	100,21	124,60	114,04	123,00	111,93	133,0	116,00

Растворимые в петролейном эфире кислоты «отдува» очищали по Шпицу и Хонигу [2], после чего превращали в метиловые эфиры (МЭО) обычными методами. Кроме того, для получения метиловых эфиров кислот такого типа мы впервые применили новый катализатор — ионообменную смолу КУ-1 в водородной форме.

Таблица 6р  
Физиологическое действие натриевых солей КДТ и КО, выделенных из метиловых эфиров (в % к контролю)

Фракция	Концентрация водного раствора, %	Сырой вес десяти растений	Сухой вес десяти растений	Сырой вес стеблей	Сухой вес стеблей	Сырой вес корней	Сухой вес корней	Высота растений	Длина корней
КДТ									
Не-разделенная смесь	0,005	138,09	124,10	128,68	120,12	109,70	129,85	115,61	115,47
	0,0005	107,94	104,32	105,87	—	104,75	104,57	100,30	105,02
1	0,005	103,43	104,35	106,44	107,85	106,99	107,47	109,55	105,86
	0,0005	99,03	100,92	101,18	98,28	103,07	99,00	102,45	97,16
2	0,005	97,61	101,59	98,89	103,92	98,61	103,74	103,10	98,24
	0,0005	98,82	100,60	101,34	102,76	96,03	102,26	103,07	107,16
3	0,005	102,48	103,59	101,47	103,29	102,64	98,41	101,19	102,9
	0,0005	99,06	98,18	94,71	100,13	102,90	100,38	98,82	97,90
4	0,005	98,88	88,86	90,52	91,57	88,19	94,55	99,95	95,49
	0,0005	102,98	100,64	98,94	103,12	102,03	96,67	98,76	101,76
5	0,005	116,05	116,05	107,31	116,83	104,16	112,26	104,89	106,20
	0,0005	98,78	98,82	102,58	99,11	102,16	100,90	102,19	100,00
6	0,005	116,77	114,51	117,05	121,16	114,14	104,10	106,13	103,52
	0,0005	102,42	99,45	98,10	96,71	98,14	100,82	101,05	99,79
7	0,005	122,46	124,60	113,20	118,15	133,97	134,29	104,95	116,31
	0,0005	120,13	133,08	118,98	143,24	122,44	117,23	102,59	117,33
КО									
1	0,005	126,61	125,09	129,46	134,11	119,96	111,01	112,13	108,28
	0,0005	110,02	115,14	111,25	118,50	106,11	109,77	101,65	106,27
2	0,005	121,87	120,00	123,78	124,00	116,71	122,41	118,71	115,40
	0,0005	117,49	117,22	110,22	117,29	110,83	105,60	113,61	106,39

При фракционировании МЭО из колбы Фаворского получено две фракции. Из табл. 3 и 4 видно, что в первой фракции имеется смесь эфиров моно- и бициклических нафтеновых кислот, а во второй — смесь эфиров полициклических нафтеновых кислот, в которых возможны ароматические структуры.

В данной работе исследовали ростовую активность и антимикробное действие кислот дизельного топлива (КДТ) и кислот «отдува» (КО). Опыты проводили по обычной методике. Семена растений



замачивали в водном растворе различных солей КДТ и КО в течение 12 ч, после чего изучали прорастание семян, а затем их рост на питательном растворе Кнопа. Измерения проводили на 10-й и 18-й день. Из табл. 5 видно, что КДТ и КО проявляют неодинаковую активность. Действительно, в случае КДТ наибольший эффект наблюдали при использовании аммониевых солей. В случае КО калиевые, натриевые и аммониевые соли проявляют примерно одинаковую активность.

В опытах по изучению влияния состава КДТ и КО на их физиологическую активность использовали кислоты, полученные омылением отдельных фракций МЭДТ и МЭО. Из табл. 6 видно, что с увеличением молекулярного веса кислот действие их солей на рост растений становится более эффективным и стабильным. Возможно, это указывает на большую эффективность полициклических нафтенных кислот как стимуляторов роста растений по сравнению с моно- и бициклическими.

Микробиологические испытания, проведенные Л. А. Бланк и Г. А. Кожановой (Одесский стоматологический институт), показали, что соли КО проявляют антимикробное действие по отношению к дрожжевым грибам рода *Candida*.

## Выводы

Рассмотрено влияние различных солей нефтяных кислот дизельного топлива и «отдува» на рост некоторых растений. Показано, что ростовая активность указанных солей изменяется с изменением состава кислот и их молекулярного веса. Как правило, кислоты с большим молекулярным весом — предположительно полициклические нафтенные — оказывают более сильное стабильное влияние как стимуляторы роста.

## Литература

1. Богатский А. В. и др. IX Менделеевский съезд. Рефераты докладов и сообщений, 2. «Наука», М., 1965, 9.
2. Нафтали М. Химия, технология и анализ нафтенных кислот. Госхимиздат, М., 1934, 26.
3. Рыбак Б. М. Нафтенные кислоты. Госоптехиздат, М., 1948, 8.
4. Aschan O.— Ber., 1890, 23, 867.

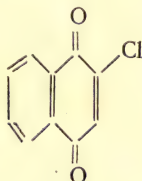
## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ 2-ХЛОР-НАФТОХИНОНА

Д. Г. Затула, И. Ф. Владимирцев,  
И. М. Редько, С. Р. Резник,  
В. К. Сытенко

[Киевский научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и паразитологии МЗ УССР, Институт органической химии АН УССР]

Лечение злокачественных опухолей является чрезвычайно важной проблемой современной медицинской науки и практики. В ее решении важная роль будет принадлежать веществам химического синтеза, которые все еще играют незначительную роль в деле борьбы со злокачественными новообразованиями. В связи с этим широкое изучение новых групп химических соединений с целью определения их противоопухолевой активности представляет важную практическую задачу.

В настоящей работе излагаются результаты изучения *in vitro* и в опытах на животных противоопухолевого действия 2-хлорнафтохинона



Этот препарат, по данным [10], обладает выраженным действием на асцитическую форму рака Эрлиха у мышей, но не действует на солидную его форму. Кроме того, он обладает антигрибковым действием. Других данных о противоопухолевых свойствах 2-хлорнафтохинона в литературе мы не встретили, хотя препарат представляет большой интерес ввиду малой его токсичности.

В опытах *in vitro* методом серийных разведений изучали антимикробное действие 2-хлорнафтохинона на стафилококк 209, стафилококк 209-УФ-3 [2, 3], кишечную палочку [5, 7, 12] и микробную культуру «Н» [4]. Противоопухолевое действие препарата определяли методом цитотоксической реакции с применением витальной окраски [1] и в реакции подавления активности дегидраз опухолевых клеток [8, 9].

Изучение *in vivo* проводили на крысах весом 150—180 г с перививными опухолями карциномы Герена, саркомы Уокера и саркомы 45, а также на белых мышках весом 18—20 г с асцитическим раком Эрлиха, асцитической саркомой 37, асцитической лимфой НК/ЛИ,



асцитическим раком Фишера и саркомой Уокера. Перевивку асцитических опухолей осуществляли внутрибрюшинным введением 0,5 мл асцитической жидкости, содержащей 12—15 млн. опухолевых клеток. Солидные опухоли перевивали введением животным под кожу 0,5 мл суспензии опухолевых клеток в физиологическом растворе в соотношении 1 : 10.

Учет торможения роста асцитических опухолей проводили на седьмые сутки после перевивки и проведенного лечения. Животных забивали и у каждого учитывали объем асцитической жидкости и количество опухолевых клеток в ней в пересчете на 1 мл жидкости и 1 г веса мышей. Полученные данные сравнивали с показателями контрольной группы мышей и вычисляли процент торможения роста опухолей.

Таблица 1  
Действие 2-хлорнафтохинона на перевиваемые опухоли  
мышей и крыс

Перевиваемая опухоль	Животные	Количество животных	Торможение развития опухоли, %
Саркома 37	Мыши	312	50—100
Аденокарцинома Эрлиха	»	120	40—90
Саркома Крокера	»	40	20—50
Карцинома Герена	Крысы	44	до 60
Саркома Уокера	»	18	до 30
Саркома 45	»	35	0

Угнетение роста солидных опухолей (карциномы Герена, саркомы 45, саркомы Уокера, саркомы Крокера) определяли путем сравнения веса опухолей опытных и контрольных животных на 25—28-й день после их перевивки [11].

В результате изучения 2-хлорнафтохинона в опытах *in vitro* установлено его антимикробное действие. Бактериостатическая доза препарата в отношении культуры «Н» и стафилококка 209-УФ-3 равнялась 2 γ/мл (разведение 1 : 500 000). Стафилококк 209 чувствителен лишь к 15 γ/мл, а кишечная палочка — к 75 γ/мл. Высокая активность в отношении первых двух микроорганизмов, по мнению авторов [2, 4], предложивших их в качестве тестов для отбора противоопухолевых веществ, свидетельствует о противоопухолевом действии препарата, что подтверждено и другими тестами *in vitro* — реакцией подавления дегидразной активности опухолевых клеток и цитотоксической реакцией. Как в первом, так и во втором случае наибольшей чувствительностью обладали клетки рака Эрлиха, саркомы 37 и карциномы Герена. Клетки ряда других опухолей оказались слабочувствительными либо вовсе нечувствительными.

Таблица 2

Действие 2-хлорнафтохинона на саркому 37 (асцитная форма) в зависимости от метода введения, дозы препарата и сроков начала лечения

Метод введения	Доза, мг/кг	Количество мышей в опыте	День начала лечения	Торможение роста опухоли, %
Подкожно	8,30	20	Первый	60
	0,55	20	»	0
	10,00	40	»	75
	10,00	20	Третий	0
	15,00	20	Второй	80
Внутрибрюшинно	0,25	20	Первый	0
	5,00	20	»	50
	5,00	20	»	90
	6,00	28	Четвертый	40
	3,70	16	Второй	100
	15,00	16	»	100

Положительные результаты исследования 2-хлорнафтохинона в опытах *in vitro* послужили основанием для испытания его в опытах на животных со злокачественными опухолями (табл. 1). Из табл. 1 видно, что к действию 2-хлорнафтохинона наиболее чувствительна саркома 37, менее чувствительна саркома Крокера и интактна саркома 45.

Успех терапии в значительной степени зависел от сроков начала лечения, метода введения препарата и его дозы. Эти данные представлены в табл. 2, из которой видно, что лечение асцитной формы саркомы 37 было безрезультатным в дозе препарата 0,25—0,55 мг/кг. Увеличение дозы до 5—15 мг/кг позволило достичь

Таблица 3

Действие 2-хлорнафтохинона на карциному Эрлиха (асцитная форма) в зависимости от метода введения, дозы препарата и сроков начала лечения

Метод введения	Доза, мг/кг	Количество мышей в опыте	День начала лечения	Торможение роста опухоли, %
Подкожно	10,0	18	Первый	50
	5,0	18	»	70
	15,0	14	Второй	34
Внутрибрюшинно	7,5	18	Третий	40
	7,5	20	Второй	80
	7,5	14	»	100
	6,9	18	»	100



50—100 %-ного торможения развития опухоли, при этом внутрибрюшинное введение эффективнее подкожного.

Аналогичная зависимость, хотя и с меньшей степенью эффективности, отмечена при лечении асцитической формы рака Эрлиха у мышей (табл. 3). Данные табл. 3 показывают, что ранний срок лечения и внутрибрюшинный метод введения препарата обеспечивали в большем проценте торможение роста опухоли. Однако и в поздние сроки как при подкожном, так, особенно, при внутрибрюшинном введении препарата наблюдался достаточно высокий тормозящий эффект.

Таблица 4

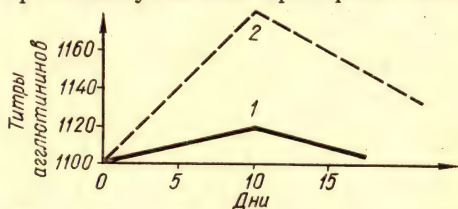
Действие 2-хлорнафтохинона на карциному Герена при подкожном введении в дозе 14 мг/кг в зависимости от сроков начала лечения

Количество крыс в опыте	День начала лечения	Торможение роста опухоли, %
12	Первый	60
12	Второй	54
10	Третий	22
10	Четвертый	0

При терапии перевиваемых опухолей крыс положительный результат получен только в случае карциномы Герена и находится в прямой зависимости от сроков начала лечения (табл. 4). Лечение 2-хлорнафтохиноном уже на четвертый день после перевивки опухоли было безрезультатным, тогда как введение его на первый-второй день подавляло рост опухоли на 60 и 54 % соответственно.

Солидная форма аденокарциномы Эрлиха интактна к действию 2-хлорнафтохинона, что подтверждает данные японских авторов [10].

Известно, что эффективные противоопухолевые препараты обладают рядом биологических свойств, одним из которых является подавление иммунных реакций организма. Представляло интерес изучить это свойство и у 2-хлорнафтохинона. Для этого мышам весом 18—20 г внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл 5 %-ной взвеси крысиных эритроцитов, а затем через день после введения на протяжении пяти суток вводили 2-хлорнафтохин в дозе 10 мг/кг. Контрольной группе животных в том же количестве вводили физиологический раствор. По истечении пяти дней и через каждые последующие пять дней в сыворотке крови мышей определяли агглютинины к крысиным эритроцитам. Из рисунка видно, что 2-хлорнафтохин в сравнении с контролем тормозил выработку агглютининов к крысиным эритроцитам, что является косвенным подтверждением его противоопухолевой активности.



Титры агглютининов в крови животных:  
1 — после введения 2-хлорнафтохинона,  
2 — контрольных.

## Выводы

2-Хлорнафтохинон обладает выраженным антимикробным действием, тормозит активность гликолитических ферментов некоторых опухолей животных и проявляет цитотоксическое действие на опухолевые клетки при кратковременном контакте.

2-Хлорнафтохинон подавляет некоторые иммунные реакции организма, что указывает, в известной степени, на противоопухолевую его активность.

В разной степени 2-хлорнафтохинон подавляет развитие асцитической формы саркомы 37, асцитической карциномы Эрлиха, саркомы Крокера, карциномы Герена и некоторых других опухолей у мышей и крыс.

## Литература

1. Айзенман Б. Е., Мандрик Т. П., Швайгер М. О.— ДАН УРСР, 1959, 3, 317—328.
2. Гаузе Г. Ф.— В кн.: Антибиотики. Медгиз, М., 1956, 103.
3. Гаузе Г. Ф., Кочеткова Г. В., Владимирова Г. Б.— ДАН СССР, 1957, 117, 4, 720.
4. Затула Д. Г.— Антибиотики, 1968, 3, 37.
5. Иваницкая Л. П.— Антибиотики, 1961, 6, 12, 1083—1085.
6. Иваницкая Л. П., Упитер Г. Д.— Антибиотики, 1965, 10, 1, 65—67.
7. Николов П., Бояджиев Цв.— РЖБиол., 1959, 19, 83—113.
8. Талызина В. А.— Антибиотики, 1960, 5, 5, 52.
9. Талызина В. А.— Антибиотики, 1960, 5, 6, 22.
10. Kouichi Takano et al.— Gann. Suppl., 1960, 50, 6—7; Ch. A., 1964, 61, 6227 h.
11. Stock C. Ch.— Advanc. Canc. Res., 1954, 2, 426.
12. Nata T. et al.— J. Antibiot., 1954, Ser. A, 7, 4, 107.

## О ПЕСТИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОМЕТИНОВ

**И. Ф. Владимирцев, В. В. Стопкань,  
С. С. Хрипко, Т. И. Черепенко,  
В. М. Черкасов**

[Институт органической химии АН УССР]

Производные азометинов применяются в борьбе с вредителями и болезнями сельскохозяйственных растений [4—13], при защите лесоматериалов от грибной инфекции [14, 15], а также в фармакологии [16—18]. Поэтому синтез и изучение активности соединений этого класса представляет значительный практический и теоретический интерес.



Производные азометинов получали конденсацией замещенного бензальдегида с ароматическими или алифатическими аминами [16, 19], проводимой в бензоле с азеотропной отгонкой воды или нагреванием спиртовых растворов. Кристаллические продукты очищали перекристаллизацией из спирта или бензола, а жидкие вещества — перегонкой в вакууме. Соединения № 5, 8, 15, 17, 19, 27—29, 33, 40, 41, 45, 46 синтезированы впервые (см. таблицу).

Определение фунгицидной и бактерицидной активности веществ (в концентрации 0,05%) проводили в чашках Петри на десятидневных культурах *Alternaria radicina* M. D. et E., *Aspergillus niger* Tiech., *Fusarium oxysporum* Schlecht., *Venturia inaequalis* (Cke.) Wint. и *Xanthomonas malvacearum* Dowson. на твердой картофельно-декстрозной среде по обычной методике [2, 3]. Активность веществ сравнивали с фунгицидностью и бактерицидностью фигона (2,3-дихлор-1,4-нафтохинон, концентрация 0,05%).

Контактное инсектицидное действие соединений (1,0%-ная концентрация) изучали на жуках *Calandra oryzae* L. способом тарзального нанесения растворов (контакт через лапки). Системную акарицидность — препаратов в 0,25%-ной концентрации изучали на взрослых самках клеща *Tetranychus cinnabarinus* Bois d.

Эталонным инсектицидом контактного действия служил чистый хлорофос, системного — рогор. Эталоны брали в 0,05%-ной концентрации. Повторность всех опытов трехкратная, учет эффективности проведен через 48—50 ч. Результаты опытов приведены в таблице.

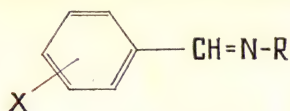
Высокие фунгицидные и бактерицидные свойства проявили почти все изученные азометины (концентрация 0,05%), полученные из *n*-хлор-, *n*-бром- и *o*-оксибензальдегидов. Эти вещества, как правило, заметно активнее фигона.

Слабую фунгистатическую и бактериостатическую активность показали азометины, синтезированные из *n*-метокси- и 3,4-метоксиоксибензальдегидов. Следует отметить, что 3,4-метоксиоксибензальдегиды в 0,05%-ной концентрации почти не проявляют бактерицидности.

Установлено, что у азометинов с Cl или NO<sub>2</sub> в пара-положении к азоту резко снижается фунгитоксичность по сравнению с незамещенными ароматическими аминами (соед. № 24, 39, 43, кроме 14). У азометинов, являющихся производными алифатических аминов, заметной зависимости фунгицидных и бактерицидных свойств от величины углеродной цепи не наблюдается. То же самое можно отметить и для производных бензиламинов.

Контактная инсектицидность и системная акарицидность азометинов (см. таблицу) проявляется очень слабо. Наиболее активными соединениями контактного действия являются ортооксибензилденбутиламин, ортооксибензилденизобутиламин, а также паранитробензилденаллиламин.

Пестицидное действие азометинов



№ п.п	X	R	Подавление мицелия, %					Гибель насекомых, %	
			<i>Alternaria radicina</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Venturia inaequalis</i>	<i>Xantho- monas mal- vacearum</i>	<i>Tetranychus cinna- barinus</i>	<i>Calandra oryzae</i>
1	H	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	25	17	16	36	0	4	1
2	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	59	7	20	89	14	10	0
3	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	51	20	44	64	0	0	4
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	44	52	68	100	100	0	0
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	69	43	58	90	54	4	0
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	40	85	48	100	100	10	8
7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	62	59	71	93	100	—	0
8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	<i>uзо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	60	24	50	100	45	6	16
9	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	42	26	53	88	57	10	19
10	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	39	7	36	52	25	0	7
11	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> O	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	60	0	37	68	46	2	4
12	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	13	0	29	52	32	10	1
13	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	7	46	68	35	2	31
14	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>n</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55	15	58	68	—	10	0
15	3,4-CH <sub>3</sub> O	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	32	5	18	3	12	0	3
16	3,4-CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	39	7	28	22	0	2	0
17	3,4-CH <sub>3</sub> O, OH	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	25	27	44	0	4	10	3
18	3,4-CH <sub>3</sub> O, OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	38	20	49	51	4	12	4
19	<i>o</i> -OH	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	100	100	100	100	100	0	36
20	<i>o</i> -OH	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	99	100	91	100	100	4	1
21	<i>o</i> -OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	100	100	97	100	100	2	77
22	<i>o</i> -OH	<i>uзо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	100	100	100	100	100	6	55
23	<i>o</i> -OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	100	100	100	100	20	1
24	<i>o</i> -OH	<i>n</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	22	40	47	2	10	0
25	<i>o</i> -OH	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	100	67	96	100	12	1
26	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	42	89	39	92	100	4	34
27	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	98	100	47	95	100	9	7
28	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	<i>uзо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	70	100	45	90	100	—	2
29	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	40	100	37	100	100	0	11
30	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	77	73	64	100	100	—	1
31	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	64	70	52	95	100	2	0
32	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	51	100	65	92	100	0	0
33	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	47	100	48	96	88	6	76
34	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	34	100	48	98	100	12	28
35	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	64	88	54	90	100	—	14
36	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	<i>uзо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	63	97	61	88	100	—	34
37	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	49	92	46	85	100	10	0
38	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	16	69	36	32	100	15	8
39	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	<i>n</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	21	28	8	18	2	0
40	<i>n</i> -Cl	<i>uзо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	100	100	100	100	98	0	3
41	<i>n</i> -Cl	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	100	100	100	100	100	—	9
42	<i>n</i> -Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	1000	100	100	100	9	28



№ п.п	X	R	Подавление мицелия, %					Гибель насекомых, %	
			<i>Alternaria radicina</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Venturia inaequalis</i>	<i>Xanthomonas malvacearum</i>	<i>Tetranychus cinnabarinus</i>	<i>Calandra oryzae</i>
43	<i>n</i> -Cl	<i>n</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21	12	31	28	0	4	1
44	<i>n</i> -Br	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	100	100	100	100	100	6	5
45	<i>n</i> -Br	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	100	100	100	100	100	16	0
46	<i>n</i> -Br	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	100	100	100	100	100	2	10
47	<i>n</i> -Br	CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	100	100	100	100	22	3
48	<i>n</i> -Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	91	82	94	100	100	2	10
49	Фигон (эталон)		78	100	69	78	89	—	—
50	Рогор (эталон)		—	—	—	—	—	100	—
51	Хлорофос (эталон)		—	—	—	—	—	—	65

Кроме соединений, приведенных в таблице, синтезированы *n*-N-N-диметиламинобензилиден-1-нафтиламин и -антралиденизопропиламин и изучена их активность. У обоих соединений обнаружена слабая пестицидная активность.

## Литература

1. Жданов Ю. и др.— Изв. вузов. Химия и химическая технология, 1965, 6, 954.
2. Голышин Н. М.— Микробиология, 1961, 31, 146.
3. Гранин Е. Ф. и др.— Хим. в сельск. хоз., 1965, 2, 26.
4. Пат. франц. 1437423; РЖХИМ, 1967, II, 507.
5. Пат. франц. 1437424; РЖХИМ, 1967, II, 508.
6. Пат. франц. 1437425; РЖХИМ, 1967, II, 577.
7. Farrow W., Calvin Hanna, Schueler F.— J. Amer. Pharm. Assoc., 1954, 43, 370.
8. Smith R., Read W.— Ann. Appl. Biol., 1961, 49, 233.
9. Пат. англ. 538328; Ch. A., 1942, 36, 3620.
10. Berg F., Prey V., Böhm H.— Mitt. Chem. Forsch inst. Ind. österr., 1949, 3, 21.
11. Berg F., Prey V., Böhm H.— Mitt. Chem. Forsch inst. Ind. osterr., 1951, 5, 43.
12. Leo N., Wolcott— J. Econ. Entomol., 1953, 46, 374.
13. Пат. США 3090720; Ch. A., 1963, 59, 4498, c.
14. Sandermann W. et al.— Holzforschung und Holzverwert, 1958, 10, 57.
15. Sandermann W., Casten R., Thode H.— Holzforschung, 1963, 17, 4, 97.
16. Müslen L., Roth W., Erlenmeyer H.— Helv. Chem. Acta, 1953, 36, 886; 1956, 36, 10.
17. Caliarì W., Porcari S., Vandone G.— Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1962, 38, 471; Ch. A., 1962, 57, 12644.
18. Пат. японск. 13823; ch. A., 1962, 56, 10170.
19. Houben-Weyl. Methoden der Organischen Chemie, 7, 1954, 1, 455.

# ПРОТИВОМИКРОБНОЕ И ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛАЗОХЛОЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

М. О. Лозинский, М. Н. Ротмистров,  
С. Н. Кукота, В. В. Стопкань,  
А. П. Демяненко, Т. И. Черепенко,  
П. С. Пелькис

[Институт органической химии АН УССР,  
Киевский государственный университет  
им. Т. Г. Шевченко]

Ранее [1] были изучены спермацидная и антибластическая активность арилазохлоруксусных кислот. В настоящей работе приведены результаты изучения физиологической активности этиловых эфиров, ацилгидразидов, изотиоцианатов, 4-фенилзамещенных  $\Delta^2$ -1,3,4-оксадиазолонов-5, полученных на основе арилазохлоруксусных кислот.

Этиловые эфиры арилазохлоруксусных кислот получали из арилдiazоний хлоридов с хлорацетоуксусным эфиром в метаноле [2]

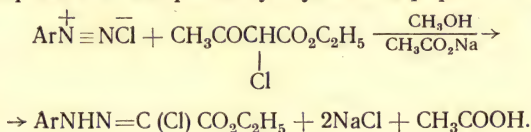


Таблица 1

Фунгицидная активность производных арилазохлоруксусных кислот

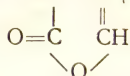
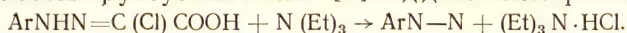
Соединение	Подавление роста мицелия, %			
	<i>Alternaria radicina</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Venturia inaequalis</i>
<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98	77	73	93
<i>n</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	95	30	70	83
2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NHNC(Cl)CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	40	40	52	46
<i>n</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98	80	46	100
<i>n</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98	67	53	58
<i>n</i> -IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80	60	31	58
2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NHNC(Cl)CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98	100	49	83
<i>n</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98	60	31	50
<i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CONHNHCOCH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> -2,4	30	25	16	—
<i>n</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CONHNHCOCH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> -2,4	99	69	53	—
<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CONHNHCOCH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> -2,4	43	59	41	—
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CONHNHCOCH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> -2,4	13	13	16	—
<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CONCS	78	69	34	77
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CONCS	55	19	28	47
<i>n</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHNC(Cl)CONCS	98	92	37	89
Фигон (эталон)	80	100	54	87



Формула	Концентрация *	<i>Candida albicans</i> 62	<i>Candida albicans</i> 62/0	<i>Candida</i> 262	<i>Candida</i> 55	<i>Candida</i> 335	<i>Candida</i> 34/6	<i>Candida</i> 339	<i>Candida triadis</i>
$n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{NHNC}(\text{Cl})\text{CONCS}$	МКСТК МКЦК	12,5 25	3,13 6,25	12,5 12,5	25 25	12,5 12,5	25 25	12,5 25	12,5 25
$n\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{NHNC}(\text{Cl})\text{CONCS}$	МКСТК МКЦК	12,5 25	3,13 6,25	12,5 25	25 25	12,5 25	25 25	25 25	12,5 25

\* МКСТК — минимальная кандидастатическая концентрация; МКЦК — минимальная

Ацилгидразиды и изотиоцианаты арилазохлоруксусных кислот синтезировали из хлорангидридов арилазоуксусных кислот с гидразидами кислот в хлороформо-пиридиновом растворе [3] и с роданис-  
 тым натрием в водно-ацетонной среде [4]. 4-Фенилзамещенные  $\Delta^2$ -1, 3,4-оксадиазолон-5 получены внутримолекулярной циклизацией арилазохлоруксусных кислот [6] под действием триэтиламина [5]



Исследуемые продукты — бесцветные либо желто-оранжевые кристаллические вещества, хорошо растворимые во многих органических растворителях.

Фунгицидную активность этиловых эфиров и изотиоцианатов арилазохлоруксусных кислот, а также N-замещенных арилазохлор-ацетил-N-дихлорфенокси-ацетилгидразина в 0,1%-ной концентрации проверяли на четырех видах фитопатогенных грибов (табл. 1). Из табл. 1 видно, что указанные вещества задерживали рост грибов в среднем на 40—90%. За эталон взят 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон (фигон). В большинстве случаев испытуемые вещества, содержащие в качестве заместителя атомы хлора, брома или два атома хлора в молекуле арилазохлорацетильного остатка, оказались более активными, чем соответствующие производные с метильным или метоксильным заместителями.

Противомикробную активность этиловых эфиров арилазохлоруксусных кислот определили *in vitro* на трех видах бактерий *Staphylococcus aureus* 209, *Bacterium coli* и *Candida albicans*. Физиологическая активность их не превышала 1 : 10 000. Противомикробную активность 4-фенилзамещенных  $\Delta^2$ -1,3,4-оксадиазолонов определяли *in vitro* на *B. coli*, *Mycobact B<sub>5</sub>* и *Fusarium avenaceum*. Эти препараты оказались малоактивными (активность не превышала 1 : 5000).

Особый интерес для дальнейших биологических исследований

Таблица 2

## арилазохлоруксусных кислот

<i>Candida tokai</i>	<i>Candida Krusei</i>	<i>Candida Krusei</i>	<i>Candida pseudotropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i> 3079/19	<i>Candida myceloides</i> 86	<i>Candida</i> 401	<i>Candida</i> 2E5	<i>Candida</i> 4052	<i>Candida stellatoidea</i> 63	<i>Candida catenulata</i> 65	<i>Candida</i> 209	<i>Candida tropicalis</i>
—	12,5	25	12,5	50	25	25	3,13	12,5	3,13	3,13	12,5	12,5
—	25	50	12,5	50	25	25	6,25	25	6,25	6,25	25	12,5
3,13	25	25	12,5	25	25	25	3,13	25	6,25	1,6	12,5	25
3,13	25	25	25	25	25	25	6,25	25	6,25	12,5	25	25

кандидацидная концентрация.

представили изотиоцианаты арилазохлоруксусных кислот (табл. 2). Изотиоцианаты *n*-хлор- и *n*-бромфенилазохлоруксусных кислот проявили антикандидозное действие при испытании на 21 виде грибов рода *Candida*. Максимальная фунгицидная активность на шести видах грибов составила 1,6 и 3,13 мкг/мл.

**Экспериментальная часть**

*Этиловый эфир 2-метил-5-хлорфенилазохлоруксусной кислоты.* К охлажденному до 0—3° С раствору 1,65 г ацетохлоруксусного эфира и 3 г уксуснокислого натрия в 32 мл метанола прикапывали раствор 2-метил-5-хлорфенилдиазоний хлорида, полученный из 1,4 г соответствующего хлорида (хлорид получали из соответствующего амина). Смесь перемешивали в течение 10 ч и оставляли на 12 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили. После кристаллизации из смеси метанол — вода (3 : 1) получили 1,6 г (58%) бесцветных кристаллов. Т. пл. 83° С. Найдено %: Cl 26,14.  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$ . Вычислено %: Cl 25,74.

*Этиловый эфир 2-метокси-5-хлорфенилазохлоруксусной кислоты.* Получен аналогично. Выход 77%. Т.пл. 118—118,5° С. Найдено %: Cl 24,65.  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_3$ . Вычислено %: Cl 24,35.

*м-Бромфенилазохлоруксусная кислота.* Получена по [6]. Выход 35%. Т. пл. 174° С (из уксусной кислоты). Найдено %: N 9,96; 9,85.  $C_8H_6BrClN_2O_2$ . Вычислено %: N 10,09.

4 (3'-Бромфенил)-Δ<sup>2</sup>-1,3,4-оксадиазолон-5. Синтезирован по [5]. Выход 30%. Т. пл. 109° С (из воды).

**Методика исследования**

Испытание соединений на фунгистатическую активность проводили в чашках Петри на дисках картофельно-декстрозного агара. Тестами служили десятидневные культуры грибов *Alternaria*



*radicina* M. D. et E., *Aspergillus niger* Tiegh., *Fusarium oxysporum* Schlecht., *Venturia inalqualis* (Cke) Wint. Ацетоновый раствор препарата заданной концентрации вносили в расплавленный агар, тщательно перемешивали и разливали в чашки Петри. Чистую культуру гриба засеивали в застывшую среду. Затем чашки помещали на два дня в термостат при 24—24,4° С. Противомикробную активность этиловых эфиров арилазохлоруксусных кислот и 4-фенилзамещенных  $\Delta^2$ -1,3,4-оксадиазолонов-5 изучали на трех стандартных тестах по общей методике.

Антикандидозное действие изотиоцианатов арилазохлоруксусных кислот определяли на 21 виде грибов методом серийных разведений.

## Выводы

Получены этиловые эфиры арилазохлоруксусных кислот. Изучена противомикробная и противогрибковая активность этиловых эфиров, ацилгидразидов, изотиоцианатов арилазохлоруксусных кислот и 4-фенилзамещенных-  $\Delta^2$ -1,3,4-оксадиазолонов-5. Наибольшее антикандидозное действие (1,6—3,13 мг/мл) проявили изотиоцианаты *n*-хлор- и *n*-бромфенилазохлоруксусных кислот.

## Литература

1. Лозинский М. О., Булкина З. П., Пелькис П. С., Сиволобова М. Д.— В кн.: Физиологически активные вещества. «Наукова думка», К., 1966, 50.
2. Лозинский М. О., Кукота С. Н., Пелькис П. С.— УХЖ, 1967, 33, 1295.
3. Лозинский М. О., Пелькис П. С.— ЖОрХ, 1966, 2, 692.
4. Лозинский М. О., Пелькис П. С.— ЖОрх, 1965, 1, 1415.
5. Лозинский М. О., Пелькис П. С., Санова С. Н.—ЖОХ, 1963, 33, 223.
6. Лозинский М. О., Пелькис П. С.— ЖОХ, 1961, 31, 1621.

## ФЛАВАНОНОЛЫ

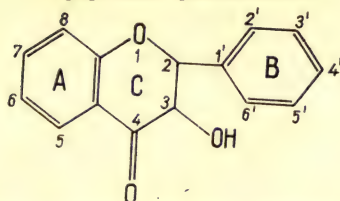
**В. И. Литвиненко, О. И. Шевчук**

(Харьковский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт, Киев-  
ский институт усовершенствования врачей)

Флаванонолы относятся к отдельному классу флавоноидных соединений, в молекуле которых содержится  $\gamma$ -дигидропириновый цикл и оксигруппа в положении 3. От 3-оксифлавонов или флавонолов они отличаются тем, что оксигруппа в положении 3 не обладает энольными свойствами, и это

Таблица 1

## Природные флаванолы



Название	Заместители	Т. пл., °C	$\alpha_D^{20}$	Растение, из которого впервые выделено вещество	Литература
Гарбанзол	7,4'-Диокси-	207—208		<i>Cicer Arietinum</i>	[34]
Пинобанксин (дигидрогалангин)	5,7-Диокси-	176—177	+14,4	Различные виды <i>Pinus</i>	[35]
Альпинон	7-Метоксипинобанксин	179—181	—12,0	<i>Alpinia japonica</i> Mig	[35]
3-Ацетиальпинон	3-Ацетил-7-метокси-5-окси-	135	+17,0	<i>Alpinia japonica</i> Mig.	[35]
Стробобанксин	6-Метилпинобанксин	178	+17,0	<i>Pinus Strobus</i> P. <i>banksiana</i>	[35]
Фустин (—) (дигидрофизетин)	7,3', 4'-Триокси-	228	—26,0	<i>Acacia mollissima</i>	[35]
Фустин (+)	7,3', 4'-Триокси-	228	+28,0	<i>Acacia mollissima</i>	[35]
Фустин (±)	7,3', 4'-Триокси-	230	0	<i>Acacia mollissima</i>	[35]
Дигидроробинетин	7,3', 4', 5'-Тетраокси-	226—228	+29,0	<i>Robinia pseudocacia</i>	[35]
Аромандендрин (дигидрокемпферол катсуранин)	5, 7, 4'-Триокси-	237—241	+45,0	<i>Eucalyptus hemiphloia</i>	[35]
7-Метоксиаромандендрин	—	193	+21,0	<i>Eucalyptus maculata</i> Hook	[35]
Таксифолин (дигидрокверцетин), дистилин	5, 7, 3', 4'-Тетраокси-	221—239	+42,0	<i>Pseudotsuga taxifolia</i>	[35]
Дигидроморин	5, 7, 2', 4'-Тетраокси-	228	—	<i>Morus lactea</i> Mild	[35]
Ампелопсин (дигидромирецитин)	5, 7, 3', 4', 5'-Пентаокси-	245—246	+41,0	<i>Ampelopsis meliaeifolia</i>	[35]
Фелламуретин	5, 4'-Диокси-8-С-7-0-(2,2-Диметилхроман)-	220	—	<i>Phellodendron amurense</i> Rupr.	[35]
5,7-Диметоксипинобанксин	—	—	—93,0 (хлороформ)	—	[35]



Название	Заместители	Т. пл., °C	$\alpha_D^{20}$	Растение, из которого впервые выделено вещество	Литература
Пинобанксин-3-ацетат	—	—	+53,0	—	[35]
7,4'-Диметокси-аромадендрин	—	—	+46,0 (ацетон : вода 1 : 1)	—	[34, 35]
Падматин	5, 3', 4'-Триокси-7-метокси-	171	—	<i>Prunus puddum.</i>	[36]

обуславливает некоторые специфические для этого класса химические свойства. Под действием кислот флаванолы окисляются кислородом воздуха в флавоны, при нагревании в уксусном ангидриде превращаются в флавоны [8].

Флаванолы — бесцветные или слегка желтоватые кристаллические вещества, хорошо растворимые в спирте и ацетоне, несколько труднее — в воде (при нагревании) и нерастворимые в бензоле. Природные флаванолы в отличие от родственных им флавонов, флаванонов и флавонов сравнительно чаще находятся в свободном состоянии и реже — в виде гликозидов (табл. 1, 2). Обнаружены они в различных частях растений, но больше их найдено в древесине или коре. Первым из них был фустин, выделенный из древесины сумаха.

### Качественные реакции на флаванолы

*Цианидиновая реакция в модификации Пью.* Флаванолы в реакции восстановления с магнием и соляной кислотой дают ярко окрашенный пигмент красного или красно-фиолетового цвета. В отличие от флаванонов флаванолы дают такую же интенсивную окраску и в том случае, когда вместо магния применяют цинк. Эту реакцию Пью [11] предложил для дифференциации флаванолов и флаванонов.

*Боргидридная реакция.* Реакция восстановления боргидридом натрия в кислой среде, при которой образуется красное и красно-фиолетовое окрашивание, обычно принято считать характерной для флаванонов [10].

Флаванолы, как очень близкие по структуре флаванонам, также дают красное окрашивание, но менее интенсивное, чем флаваноны, и, в отличие от последних, в избытке кислоты изменяют окраску до желтой.

Флавоны, флавоны и халконы не дают окрашивания с этим реактивом.

Т а б л и ц а 2

## Флаваноловые гликозиды

Название	Заместители	Т. пл., °С	$\alpha_D^{20}$	Источник выделе- ния	Лите- ратура
Астильбин	3-L-Рамнозид такси- фолина	179—180	—12,0	<i>Astible odontop- hyla</i>	[36]
Глюкодистилин	D-Гликозид такси- фолина	—	—	<i>Chamaecyparis obtusa var. breviramea</i>	[35]
Энгелетин	3-L-Рамнозид арома- дендрина	176—177	—14,0	<i>Engelhardtiae formanosa</i> Н а у.	[36]
Изоэнгелетин	Стереоизомер энге- летина	296	—81,2	<i>Engelhardtiae formanosa</i> Н а у.	[36]
Синенсин	7-D-Глюкозид аро- мадендрина	—	—	<i>Primula sinensis</i>	[36]
—	7-L-Рамнозид арома- дендрина	161	—99,0	<i>Exocarpus cupres- siformis</i>	[36]
—	7-D-Глюкозид такси- фолина	—	—	<i>Pseudotsuga ta- xifolia</i>	[35]
Фелламури	8-C-Изопренил окси-7-D-глюко- зид аромаден- дрина	—	—	<i>Phellodendron amurense</i> R u p r.	[31,35]
Феллодендрозид	8-C-Изопренил ок- си-3-D-глюкозид аромадендрина	154—156	—	<i>Phellodendron japonicum</i> M a x	[12]
Дигидрофелло- зид	8-C-Изопренил ок- си-3'', 7-β-D-ди- глюкопиранозид аромадендрина	152—153	—	<i>Phellodendron sachalinense</i> S a r g.	[3]
Кейякинол	8-C-β-D-Глюкопира- нозид-7-метокси аромадендрина	—	—	<i>Zelkova Berrata</i>	[35]
(+) О-Пентаме- тилдигидро- мелапоксе- тин	3, 7, 8, 3', 4'-Пента- оксифлаванон	146—148	+88,0	<i>Albizzia odoratis- sima</i>	[37]
Силибин (E <sub>6</sub> )	5, 4'-Триокси-3'-ме- токси-7 (алкок- си)-	167	+5,0	<i>Carduus Ma- riae L.</i>	[38]
Силибин (E <sub>5</sub> )	—	191	+214,0	<i>Carduus Ma- riae L.</i>	[38]



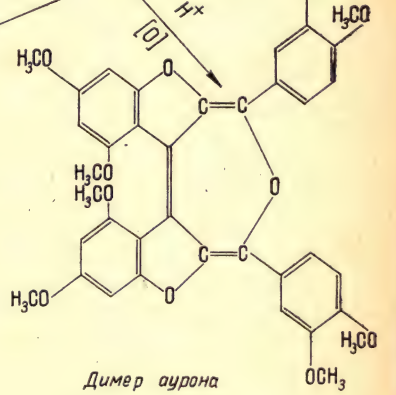
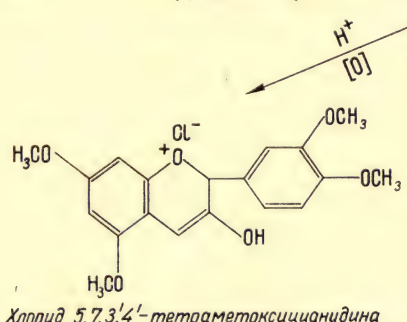
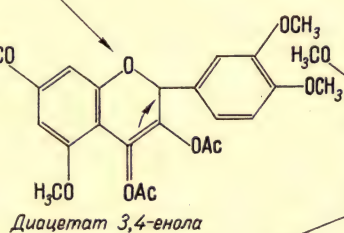
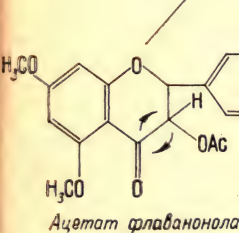
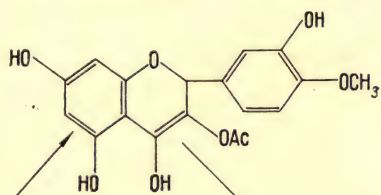
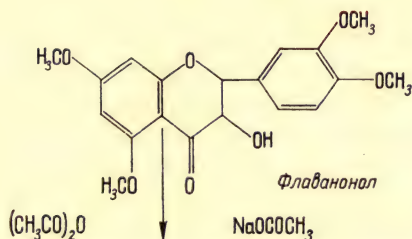
*Реакция Пачеко.* При ацетилировании флаванолов уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия происходит кето-энольная изомеризация с последующей миграцией двойной связи в С-кольце в сторону В-кольца. В дальнейшем при кипячении этих продуктов в соляной кислоте образуются флавилиевые соли и димеры ауранов, ярко окрашенные в красный, красно-фиолетовый или синий цвет [24, 31, 39]. Реакция проходит по схеме 1.

*Реакция флаванолов с родамином В.* Флаванолы при хроматографическом исследовании дают пятна, не окрашенные в видимом и слабообнаруживаемые в ультрафиолетовом свете. Проявление хроматограмм хромогенными реактивами (щелочью, сульфатом алюминия) дает малохарактерные желто-флуоресцирующие окраски [6, 7, 11]. Поэтому для обнаружения флаванолов Ной [9] предложил в качестве реагента родамин В (0,1%-ный раствор в 4%-ной HCl), который позволяет обнаружить флаванолы по синим пятнам на розовом фоне хроматограммы.

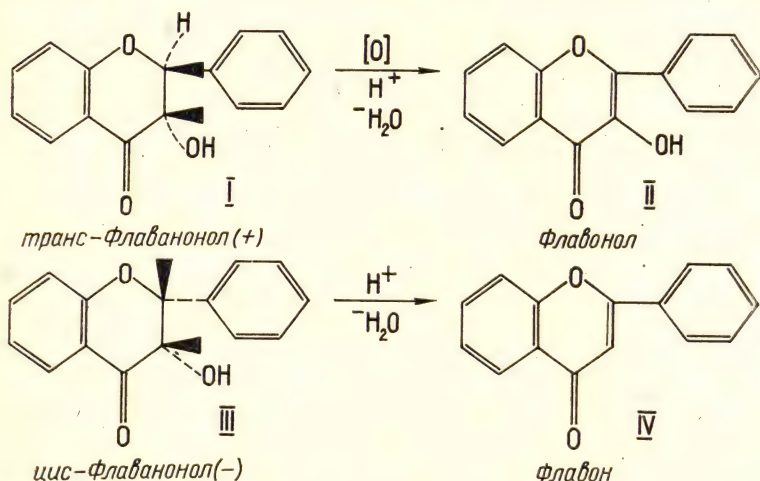
*Реакция с хлористым цирконилем.* Флаванолы, содержащие оксигруппу в положении 3, при взаимодействии с хлористым цирконилем дают желтое окрашивание только в том случае, если в молекуле их содержится оксигруппа в положении 5 (назовем ее 5-оксигруппой). Образующиеся при этом комплексы неустойчивы к действию лимонной кислоты, а величина батохромного сдвига обычно не превышает 50 мкм [3], что свидетельствует об участии в комплексообразовании только одной и, вероятно, 5-оксигруппы. Подтверждением могут служить данные по окислению флаванолов до флавонолов, которые дают батохромный сдвиг максимума длинноволновой полосы на 100 мкм и устойчивы к действию лимонной кислоты [2]. Эта реакция показывает, что 3-оксигруппа флаванолов не участвует в образовании комплекса с хлористым цирконилем и не может быть обнаружена таким образом, как это ошибочно представлял Бодальский с сотрудниками [12]. Эти авторы сделали заключение о замещении 3-оксигруппы сахаром потому, что выделенный после кислотного гидролиза агликон положительно реагирует с ионом цирконила, что обусловлено примесью флавонола, который образуется как продукт окисления флаванолола. 3-Оксигруппа в этих соединениях не находится в сопряжении с остальной частью молекулы и потому даже при образовании хелатных комплексов с солями тяжелых металлов или с борной кислотой в присутствии лимонной или щавелевой кислоты не может создать конъюгированной системы, обуславливающей окраску [13].

## **Реакция окисления флаванолов**

*Окисление в кислой среде.* Флаванолы при нагревании в кислой среде в присутствии кислорода воздуха способны окисляться или дегидратироваться с образованием флавонолов или флавонов. Образование того или иного продукта, в первую очередь, зависит



от стереохимии флаванолов. Обычно природные флаванолы с положительным оптическим вращением являются *транс*-изомерами [14] и при окислении образуют флавонолы (I, II) [11]. *цис*-Изомеры чаще получают синтетически [15] и очень редко обнаруживают в растениях [16]. В кислой среде *цис*-изомеры не окисляются кислородом воздуха, а дегидратируются с образованием флавонов (III, IV) [17]. Количественное окисление флаванолов до флавонолов достигается с основным карбонатом висмута в уксусной кислоте [18]. Такие превращения флаванолов дают возможность установить стереохимические особенности этого класса соединений



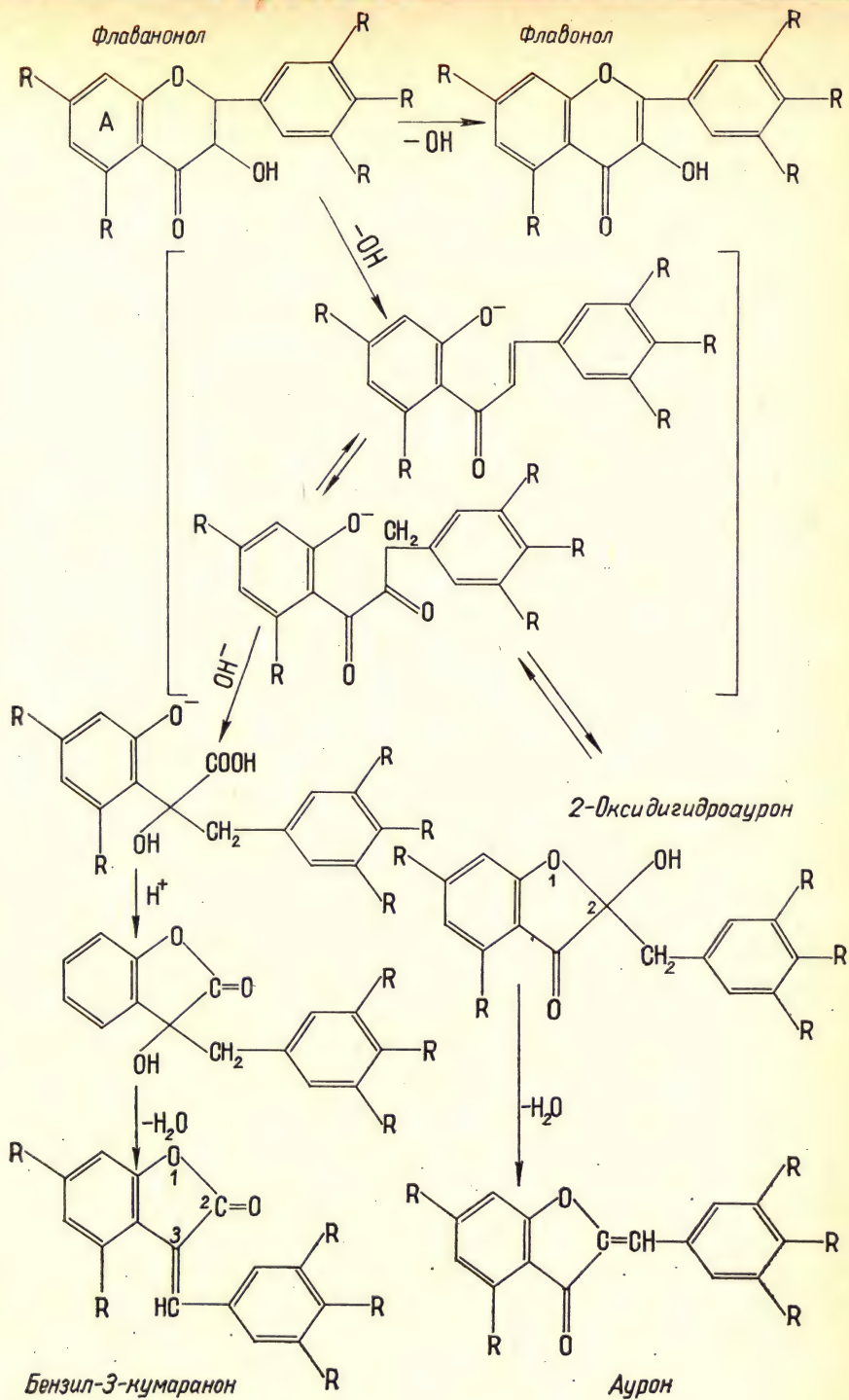
Окисление в щелочной среде протекает по более сложному механизму и зависит не только от стереохимии флаванолов, но и от величины рН и катализаторов [19]. Если в первые стадии происходят различные процессы окисления и изомеризации [20], то конечным результатом бывает расщепление флаванолов до фенолов и бензойных кислот [21].

**Окисление флаванолов иодом.** При взаимодействии флаванолов в спиртовом растворе с иодом в щелочной среде, создаваемой ацетатом натрия (рН 8,3), происходит окисление с образованием флавонолов. Так был окислен аромандрин до кемпферола [17].

**Окисление флаванолов кислородом воздуха.** Флаванолы окисляются кислородом воздуха в слабощелочной неводной среде без значительных примесей побочных продуктов, если эта реакция проводится в неводной среде. Так, при метилировании флаванолов диметилсульфатом в безводном ацетоне в присутствии карбоната калия наряду с метилированием происходит окисление до флавонолов [14, 17].

**Реакция О я м а д а.** Реакцию проводят в щелочной среде под действием перекиси водорода (схема 2). При этом в флаваноле





*Бензил-3-кумаранон*

## Аурон

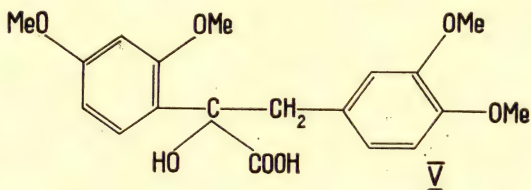
наряду с окислением проходит изомеризация и дигидратация промежуточных продуктов с образованием флавонола, аурона и его изомеров [22].

### Образование солей

Флавоноидные соединения при взаимодействии со щелочами образуют феноляты по большинству фенольных оксигрупп. Однако в ходе исследования солеобразования было установлено, что в зависимости от положения и взаимовлияния оксигруппы реагируют по-разному [23]. В флавонолах, флаванололах и близких им соединениях наиболее кислой является 7-оксигруппа. 7-Оксипроизводные этих флавоноидов способны вытеснять уксусную кислоту из ацетата натрия или углекислоту из бикарбоната натрия, образуя растворимые в воде соли. Например, ацетат свинца при взаимодействии с 3',4'-диоксифлаванололами и флаванами дает осадки свинцовых солей [4]. Аналогичные явления происходят при взаимодействии флаванололов со свободной 3-оксигруппой и с солями слабых кислот и сильных оснований, хорошо растворимых в воде. При этом флаванолы образуют соли по 3-оксигруппе, кристаллизующиеся из воды [25], что является одной из характерных реакций на флаванолы.

### Другие превращения флаванолов в щелочной среде

При растворении полностью метилированных флаванололов в щелочах происходит раскрытие  $\gamma$ -дигидропиранового цикла с образованием  $\gamma$ -метоксикалькана [26]. Раскрытие цикла наблюдали и при метилировании флаванололов диметилсульфатом в щелочной среде, но при этом образуется карбоновая кислота типа V [19]



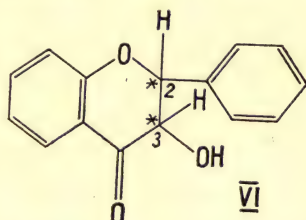
### Спектральная характеристика флаванололов в УФ-области

В флаванололах так же, как и в флаванах, отсутствует двойная связь между вторым и третьим углеродными атомами, вследствие чего кольцо В не сопряжено с остальной частью молекулы. Особенность строения флаванололов отражается на его УФ-спектре таким образом, что максимум в длинноволновой области почти не

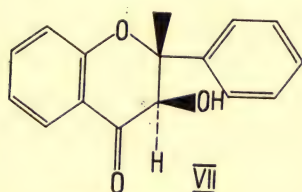
проявляется или имеет очень слабую интенсивность. Основной максимум располагается в области 270—300 мк. Соотношение интенсивностей максимумов первой и второй полос едва достигает 10—15% [26, 27, 42]. Отсутствие сопряжения с В-кольцом создает определенные трудности в обнаружении гидроксильных групп в В-кольце. Однако этот недостаток можно устранить, предварительно окислив флаванол до флавонола. Оксигруппы в А-кольце обнаруживают по батохромным сдвигам с комплексообразующими реактивами и ацетатом натрия.

### Сtereoхимия флаванолов

В молекуле флаванонола содержится два асимметрических углеродных атома в положениях 2 и 3 (VI)

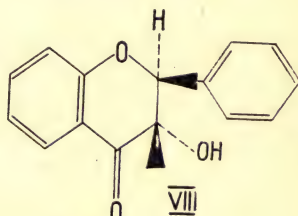


В соответствии с общими правилами для оптических изомеров их количество определяется формулой  $2^n$ , где  $n$  соответствует числу асимметрических атомов. Таким образом, у флаванолов, как и у катехинов, следует ожидать четыре оптических изомера и две их рацемические формы, структурное изображение которых можно представить формулами VII, VIII, IX, X

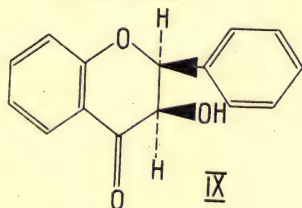


Флаванол(+)

транс-Ряд

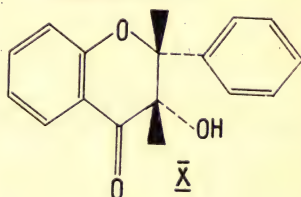


Флаванол(-)



Флаванол(+)

цис-Ряд



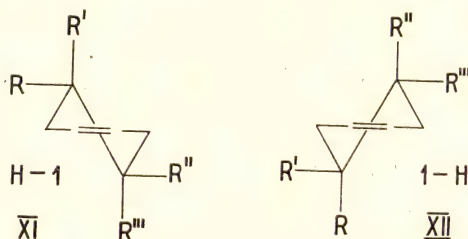
Флаванол(-)



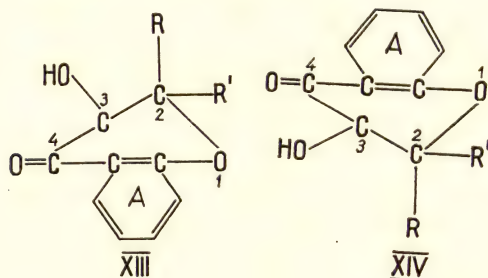
Вайнгес [16], Кларк-Левис [30], Фрейденберг [29, 31] и другие установили, что флаванолы, подобно катехинам, могут встречаться в виде *цис*- и *транс*-изомеров, которые образуют ряд положительно и отрицательно вращающих антиподов. Природные флаванолы преимущественно обладают положительным оптическим вращением и относятся к *транс*- или нормальному ряду катехина (+). Только один из известных нам флаванолов — фустин (—) обладает отрицательным вращением, но и он, по данным Уоллея [14], представляет собой оптический антипод фустина (+).

Флаванолы *цис*-ряда до настоящего времени не выделены из растений и известны как синтетические соединения [17]. Характерным отличительным признаком флаванолов *транс*-ряда от флаванолов *цис*-ряда является реакция взаимопревращений в кислой среде. Установлено, что флаванолы *транс*-ряда в этих условиях обычно окисляются до флавонов, а *цис*-ряда дегидратируются до флавонов. Полагают, что в *транс*-флаванолах 3-оксигруппа образует прочную водородную связь с кетогруппой и поэтому не происходит дегидратации.

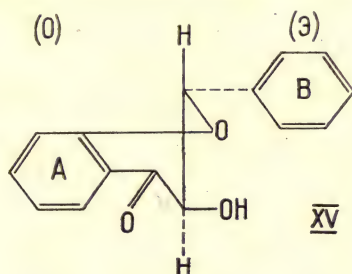
Оптически активные флаванолы конформационно изображаются в виде полукресла H-1—1-H (XI—XII) аналогично конформациям циклогексена [5, 15]



По данным Фильбина и Уиллера [32, 33], в конформации полукресла флаванолов, а следовательно, и флаванолов все атомы гетероцикла, кроме углерода в положении 2, не планарны с конденсированным кольцом А и поэтому конформацию этих классов предлагают изображать в форме полусофы (XIII—XIV)



В соответствии с правилами факторов нестабильности [40, 41] большие заместители в положениях 2 и 3 (фенильная и оксигруппы) занимают экваториальное положение (Э), и поэтому структура флавананола может быть представлена конформационной формой XV



Флаванолы и их 3-гликозиды при нагревании в растворах способны изомеризоваться и рацемизоваться. Примером таких превращений могут служить данные Таминго [36] по результатам исследования 3-рамнозида таксифолина (астильбина), представленные в табл. 3.

Таблица 3

Астильбин и его изомеры [36]

Название вещества	Т. пл., °C	$\alpha_D^{20}$	Формула	Условия обработки
Астильбин (3-рамнозил таксифолин)	179—180	— 120,0	$C_{21}H_{22}O_{11}$	Не обработан
Неоастильбин	176—177	— 122,0	$C_{21}H_{22}O_{11} \times H_2O$	При нагревании в 10% пиридине на водяной бане в течение нескольких часов
Изоастильбин	277—278	— 182,5	$C_{21}H_{22}O_{11}$	То же
Неоизоастильбин	168—169	+ 97,0	$C_{21}H_{22}O_{11} \times H_2O$	При воздействии спиртовым раствором ацетата натрия
Кверцитрин (дегидроастильбин)	240—242	— 70,0	$C_{21}H_{22}O_{11}$	При окислении иодом в присутствии ацетата натрия образуется смесь из четырех изомеров флаванового гликозида (астильбина) и его дегидроформы — кверцитрин (флаваноловый гликозид)

Как видно из этой таблицы, полученные производные астильбина, вероятно, представляют собой оптические антиподы и диастеромеры, структуру которых можно объяснить исходя из стереохимического представления, изложенного выше.

## Литература

1. Хайс И. М., Мацек К. Хроматография на бумаге. ИЛ, М., 1962, 410.
2. Литвиненко В. И., Максютин Н. П.—ХПС, 1965, 6, 420.
3. Шевчук О. И., Максютин Н. П., Литвиненко В. И.—ХПС, 1965, 6.
4. Гейссман Г.—В кн.: Биохимические методы анализа растений. ИЛ, М. 1960, 458.
5. Клайн В.—В кн.: Стереохимия производных циклогексана. ИЛ, М., 1958, 135.
6. Harborne J. B.—J. Chromatograph., 1958, 1, 473.
7. Hörhammer J., Wagner H., Gloggengiesser F.—Arch. Pharm., 1958, 291, 126.
8. Shimokorijama M.—В кн.: Geissman T. A. The Chemistry of Flavonoid compounds. Pergamon Press, N. Y., 1962, 286.
9. Neu R.—Arch. Pharm., 1959, 292, 431.
10. Horowitz R. M.—J. Org. Chem., 1957, 22, 1733.
11. Pew J. C.—J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3130.
12. Bodalski G., Lamer E.—PAN Dissert. Pharm., 1963, 15, 319—326.
13. Hörhammer L., Strasser F., Hansel F.—Arch. Pharm., 1952, 285, 286.
14. Whalley W. B.—В кн.: Geissman T. A. The Chemistry of Flavonoid Compounds. Pergamon Press, N. Y., 1962, 441—467.
15. Kulkarni A. B., Joshi C. G.—J. Indian. Chem. Soc., 1957, 34, 217.
16. Weinges K.—Ann. Chem., 1959, 627, 229.
17. Mahesh V. B., Seshadri G. R.—Proc. Ind. Acad. Sci., 1959, 41, A, 210.
18. Guioler L. M., Simpson G. H., Thomas D. B.—J. Chem. Soc., 1955, 170.
19. Venkataraman K.—В кн.: Geissman T. A. The Chemistry of Flavonoid Compounds. Pergamon Press, N. Y., 1962.
20. Grippenberg G.—Collog. intern. centr. nat. rech. Sci., 1957, 64, 85.
21. Mohlo D.—Collog. intern. nat. rech. Sci., 1957, 64, 355.
22. Ojamada G.—Ann. Chem., 1939, 358, 44.
23. Briggs L. H., Locker R. H.—J. Chem. Soc., 1951, 3136.
24. Pacheco M. H., Nierenstein M.—Compt. rend., 1956, 242, 1621.
25. Kurth E. F., Hergert H. L., Ross J. D.—J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1621.
26. Kotake M., Kubota G.—Ann., 1940, 544, 253.
27. Jurd L.—В кн.: Geissman T. A. The Chemistry of Flavonoid compounds. Pergamon Press, N. Y., 1962, 107.
28. Harborne J. B.—В кн.: Pridham J. B. Methods in polyphenol Chemistry. MacMillan Co, N. Y., 1954, 13.
29. Freudenberger K., Weinges K.—В кн.: Geissman T. A. The Chemistry of Flavonoid Compounds. Pergamon Press, N. Y., 1962.
30. Clark-Lewis J. W.—Rev. Pure and Appl. Chem., 1962, 12, 96.
31. Freudenberger K., Hartmann L.—Ann. der Chemie, 1954, 587, 207.
32. Pacheco H.—В кн.: Mentzer C. Actualites de phytochimie fondamentale. Masson et C-ie, Paris, 1966, 73.
33. Philbin E. M., Wheeler G. S.—Proc. Chem. Soc., 167 (1958).
34. Wong E., Mortimer P., Weissman.—Phytochemistry, 1965, 4, 89.
35. Geissman T. A. The chemisry of Flavonoid compounds. Pergamon Press, N. Y., 1962, 311—314.
36. Dean G. M. Naturally occuring oxygen ring compounds. L., 1963, 360.



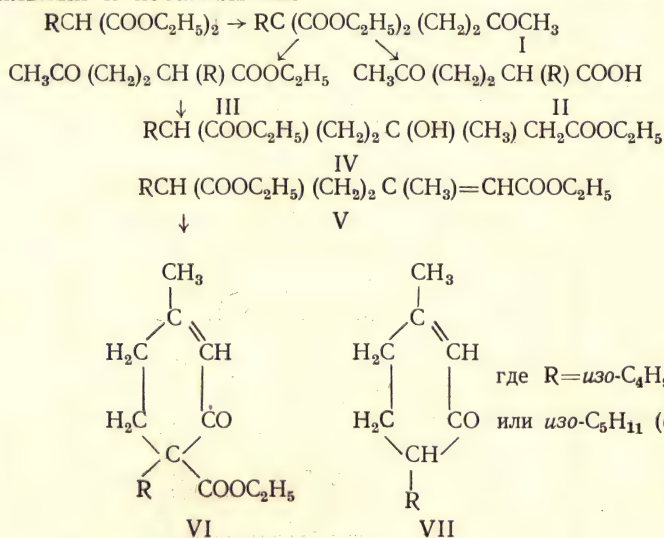
37. Mentzer C. Actualis de phytochimie Fondamentale. Masson et C-ie, Paris, 1966, 255.
38. Wagner H., Horhammer L., Munster K. — Naturwis., 1965, 52, 11, 305.
39. Kubota T. et al. — Tetrahedron Letters, 1966, 39, 4671.
40. Roberts E. — Chem. Ind., 1956, 737.
41. Hassel O., Ottar B. — Acta Chim. Scand., 1947, 1, 929.
42. Aft H. — J. Org. Chem., 1961, 26, 1958.

## СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ПИПЕРИТОНА

А. А. Свищук, Р. А. Мырсина

[Институт органической химии АН УССР]

Как известно, замещенные циклогексеноны широко распространены в природе. Некоторые из них нашли применение в химико-фармацевтической промышленности и в производстве душистых веществ, а также в качестве исходных или промежуточных продуктов при синтезе других соединений. Недавно мы сообщили о разработанном нами синтезе *d,l*-пиперитона [1]. Предложенный метод мы использовали для получения гомологов пиперитона, содержащих вместо изопропильного остатка изобутильный и изоамильный



где R = *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (а)  
или *изо*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (б)

Выход промежуточных соединений по всем стадиям такой же, как и в проведенном ранее синтезе *d,l*-пиперитона. С более высоким выходом (40—43%) проходит циклизация непредельных эфи-

## Аналоги пиперитона

Соединение	Т. кип., °С (р. мм рт. см)	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	Выход, %	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					С	Н		С	Н
I, а	106 <sup>6</sup> (0,1)	1,4470	1,0091	58,0	63,27; 63,45	9,27; 9,26	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	62,93	9,09
I, б	125 (0,1)	1,4450	0,9895	61,0	64,35; 64,28	9,50; 9,49	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	64,0	9,34
II, а	103 (0,1)	1,4500	0,9980	80,0	64,38; 64,35	9,60; 9,42	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	64,51	9,67
II, б	109 (0,1)	1,4535	0,9822	85,0	59,92; 60,21	9,85; 9,92	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	66,0	10,0
III, а	62 (0,1)	1,4355	0,9647	76,0	67,60; 67,90	10,34; 10,37	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	67,24	10,28
III, б	66—68 (0,1)	1,4385		77,0	68,99; 68,98	10,58; 10,48	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub>	68,42	10,52
IV, а	106—108 (0,03)	1,4475	0,9984	68,3	63,19; 62,98	9,66; 9,62	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	63,57	9,93
IV, б	108—111 (0,03)	1,4490	0,9802	74,0	64,63; 64,75	9,75; 9,85	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	64,55	10,12
V, а	110—112 (0,1)	1,4575	1,0060	81,0	67,23; 67,32	10,02; 9,95	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	67,60	9,86
V, б	111—112 (0,03)	1,4565	0,9780	78,0	68,76; 68,78	10,20; 10,16	C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	68,46	10,06
VI, а	115—117 (0,1)	1,4790	1,0155	43,1	70,88; 70,90	9,30; 9,25	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	70,58	9,24
VI, б	120 (0,1)	1,4780	1,030	40,0	71,84; 71,68	9,60; 9,55	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	71,42	9,52
VII, а	70—72 (0,1)	1,4820	0,9560	85,0	79,12; 79,25	10,78; 10,82	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O	79,52	10,84
VII, б	64—65 (0,03)	1,4810	0,9622	71,0	80,28; 80,49	11,14; 11,32	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O	80,00	11,11



ров (IV, V) по Дикману. Соединения I—IV получены впервые. Вещества V, VII описаны ранее [2], но получены они другими методами (см. таблицу).

## Экспериментальная часть

*Изобутил-3-кетобутилмалоновый эфир (I, а).* К суспензии натрийпроизводного, приготовленного из 250 мл безводного спирта, 11,5 г натрия и 106 г изобутилмалонового эфира, при температуре 0—5° С прибавляли 76 г свежеприготовленного 1-бром-3-кетобутана. Реакционную смесь размешивали 3 ч при 0° С и 2 ч кипятили. Отгоняли спирт, остаток выливали в воду и экстрагировали эфиром. Эфирный раствор промывали 2%-ным раствором бикарбоната натрия, водой и сушили сульфатом магния. Растворитель и непрореагировавший изобутилмалоновый эфир отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме. Получили 81 г (58%) густого бесцветного масла. *Семикарбазон.* Т. пл. 119—120° С (из этанола). *2,4-Динитрофенилгидразон.* Т. пл. 88° С. (из этанола).

*Изоамил-3-кетобутилмалоновый эфир (I, б).* Получен аналогично. *Семикарбазон.* Т. пл. 97° С (из этанола). *2,4-Динитрофенилгидразон.* Т. пл. 79—80° С (из этанола).

*α-Изобутил-δ-кетокaproновая кислота (II, а)* 60 г эфира I, а кипятили 1 ч с раствором 45 г едкого кали в 225 мл 85%-ного этанола. Спирт отгоняли, остаток разбавляли водой и двукратным взбалтыванием с эфиром удаляли нейтральные примеси. Очищенный водный раствор подкисляли и продукт экстрагировали эфиром. Эфирный раствор сушили сульфатом магния, отгоняли эфир, остаток перегоняли в вакууме. Получали 30,5 г продукта II, а.

*α-Изоамил-δ-кетокaproновая кислота (II, б).* Получена аналогично. Имеет вид густого бесцветного масла с резким запахом.

*Этиловый эфир α-изобутил-δ-кетокaproновой кислоты (III, а).* 21 г кислоты II, а кипятили 5 ч с 40 мл 4%-ного раствора хлористого водорода в этаноле. Спирт отгоняли, остаток нейтрализовали раствором соды и экстрагировали эфиром. Эфирный раствор сушили сульфатом натрия, отгоняли эфир, а остаток перегоняли в вакууме. Получали 18,5 г бесцветного масла со слабым цветочным запахом. *Семикарбазон.* Бесцветные прозрачные призмы (из метанола). Т. пл. 67° С. *2,4-Динитрофенилгидразон.* Желтые иглы из этанола. Т. пл. 28—29° С.

*Этиловый эфир α-изоамил-δ-кетокaproновой кислоты (III, б).* Получен аналогично. Бесцветное масло с цветочным запахом.

*Диэтиловый эфир 2,7-диметил-2-оксиктан-1,5-дикарбоновой кислоты (IV, а).* Смесь из 13 г эфира III, а и 10,2 г бромуксусного эфира в 50 мл сухого эфира прибавляли к 10 г гранулированного цинка, активированного взбалтыванием с 2%-ной соляной кислотой, ацетоном, безводным этанолом, и прогревали с иодом.



Реакция начинается при кипении эфира. Добавление смеси регулируют так, чтобы поддерживать спокойное кипение эфира. Смесь дополнительно размешивали и кипятили в течение 3 ч, затем декантировали на лед, разлагали комплекс 3%-ной соляной кислотой. Водный слой насыщали хлористым аммонием и экстрагировали эфиром. Эфирные растворы промывали 5%-ным бикарбонатом натрия, водой, сушили сульфатом магния и отгоняли эфир. Остаток перегоняли в вакууме. Получили 12,5 г густого бесцветного масла без запаха.

*Диэтиловый эфир 2,8-диметил-2-оксидонан-1,5-дикарбоновой кислоты (IV, б).* Из 20 г эфира III, б и 14,7 г бромуксусного эфира в тех же условиях, что и эфир V, а, получали 18 г густого бесцветного масла.

*Диэтиловый эфир 2,7-диметил-октен-(1)-1,5-дикарбоновой кислоты (V, а).* 12 г оксид эфира IV, а в 50 мл сухого бензола с 5 мл хлорокси фосфора кипятили 1 ч. Охлажденную смесь промывали ледяной водой до нейтральной реакции промывных вод. Отгоняли бензол, а остаток перегоняли в вакууме. Выход 9,2 г, бесцветное густое масло без запаха.

*Диэтиловый эфир 2,8-диметилнонен-(1)-1,5-дикарбоновой кислоты (V, б).* Из 17 г оксид эфира IV, б и 6 мл хлорокси фосфора при тех же условиях, что и эфир IV, а, получили после перегонки в вакууме 11 г бесцветного масла.

*4-Изобутил-4-карбэтокси-1-метилциклогексен-1-он-3 (VI, а).* 7 г непредельного эфира V, а прибавляли к 0,57 г порошкового натрия в 25 мл сухого бензола. По затухании интенсивной реакции смесь кипятили в течение 7 ч. Реакционную массу при охлаждении смесью льда с солью подкисляли 10%-ной серной кислотой и экстрагировали бензолом. Бензольный раствор промывали 5%-ным раствором бикарбоната натрия, водой и отгоняли бензол. Остаток перегоняли в вакууме. Выход 2,5 г.

*4-Изоамил-4-карбэтокси-1-метилциклогексен-1-он-3 (VI, б).* Из 11 г непредельного эфира V, б с 0,85 г порошкового натрия в 30 мл сухого бензола получали 3,7 г бесцветного масла.

*4-Изобутил-1-метилциклогексен-1-он-3 (VII, а).* 2,5 г эфира VI, а кипятили 8 ч с 10 мл 20%-ного раствора едкого кали в метаноле. Метанол отгоняли, остаток разбавляли водой и экстрагировали эфиром. Эфирный раствор промывали водой и сушили сульфатом магния. Остаток после отгонки эфира перегоняли в вакууме. Выход 1,5 г, бесцветное густое масло с приятным мятным запахом. *Семикарбазон.* Бесцветные пластинки (из этанола). Т. пл. 204—205° С. *2,4-Динитрофенилгидразон.* Оранжевые призмы из этанола. Т. пл. 88° С.

*4-Изоамил-1-метилциклогексен-1-он-3 (VII, б).* Получен из 3,5 г циклического эфира VI, б аналогично. Бесцветное масло со слабым приятным цветочным запахом. *Семикарбазон.* Бесцветные призмы (из метанола). Т. пл. 200° С.

## Выводы

Синтезированы аналоги *dl*-пиперитона. Найдено, что удлинение цепи у заместителя в положении 4 приводит к ослаблению запаха, при этом мятный оттенок переходит в цветочный.

## Литература

1. Степанов Ф. Н., Мырси́на Р. А.— ЖОХ, 1964, 34, 3092.
2. Меликян М. О., Татевосян Г. Т.— ЖОХ, 1951, 21, 696.

### АНОМАЛЬНЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ. VIII. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВО-ОПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ АЗАПИРИМИДИН- И БЕНЗТРИАЗО-ЛИЛНУКЛЕОЗИДОВ

**В. П. Чернецкий, Р. Е. Кавецкий,  
Л. Ф. Ларионов, И. В. Алексеева,  
Н. А. Водолазская, Н. А. Петруша,  
Э. Г. Ренгевич, Л. С. Петренко**

(Институт микробиологии и вирусологии  
АН УССР, Институт экспериментальной и  
клинической онкологии АМН СССР, Киев-  
ский научно-исследовательский институт  
экспериментальной и клинической онколо-  
гии МЗ УССР)

Производные и аналоги природных пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов — аномальные нуклеозиды — в последние годы находят все большее применение в химиотерапии злокачественных опухолей [1—2].

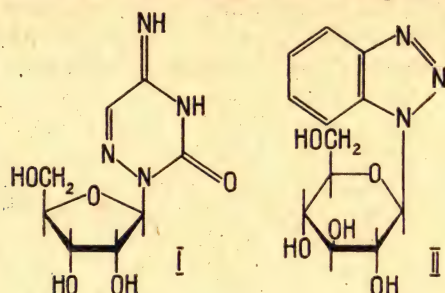
В Институте микробиологии и вирусологии АН УССР осуществлен синтез аномальных нуклеозидов в ряду азапиримидина, бензтриазола и других азотистых гетероциклов.

Азапиримидиннуклеозиды, стереохимически близкие к природным нуклеозидам, обладают значительной биологической активностью и в настоящее время широко изучаются во многих странах [3—9]. Опубликованы некоторые результаты биологического изучения бензтриазола и его производных [10].

Синтез аминокзапиримидиннуклеозидов (6-азацитидина и его производных) осуществлен тионированием ацилированного 6-азауридина с последующим аминированием и снятием защитных групп [3—4]. Глициновое производное 6-азацитидина (глиацидин) и алкильное производное (этацидин) получали при взаимодействии галогидтиоазануклеозидов с эфирами аминокислоты и амином.



Бензтриазолилгликозиды II синтезированы конденсацией ртутной соли бензтриазола с галоидацилмоносахаридами.



Первые результаты биологического изучения аномальных нуклеозидов производных 6-азацитидина и бензтриазола изложены в настоящем сообщении.

Таблица 1  
Противоопухолевое действие азапиримидиннуклеозидов

Препарат	Доза (мг/кг) и количество введений	Штамм опухоли	День начала лечения	Торможение роста опухоли, %	Гибель животных, %
АзЦР	150×2	Саркома 37	Четвертый	44	20
АзЦР + РР	150×2	То же	»	56	10
АзУР	100×2	» »	»	58	20
АзУР + РР	100×2	» »	»	70	0
АзЦР	100×2	» »	Второй	39	0
АзУР	75×2	» »	»	53	0
АзЦР	125×2	Саркома 180	Третий	27	30
АзЦР + РР	125×2	То же	»	73	0
ТриБз АзЦР	150×2	» »	»	41	0
АзЦР	100×2	» »	Пятый	50	0
АзУР	100×2	» »	»	3	30
ТриБз АзЦР	250×2	Саркома 298	Второй	34	0
АзЦР	100×2	Лимфосаркома Плисса	»	15	0
АзУР	75×2	То же	»	50	15
ТриБз АзЦР	200×2	» »	»	41	0
ТриБз АзЦР	250×2	» »	»	49	0
ТриАц АзУР	75×2	» »	»	52	0
ТриАц АзУР	100×2	» »	»	71	0
АзЦР	100×2	Аденокарцинома молочной железы Н. К.	»	41	0
АзУР	75×2	То же	»	33	0
ТриБз АзЦР	250×2	» »	»	33	0
ТриАз АзУР	100×2	» »	»	25	0
АзЦР	100×2	Гепатома 22	»	75	10
АзУР	100×2	То же	Первый	66	0

Примечание: АзЦР — 6-азацитидин, АзУР — 6-азауридин, триБз — три-О-бензоил, триАц — три-О-ацетил, РР — никотинамид (витамин, доза 15 мг/кг).



Практически во всех проведенных опытах в двух лабораториях было получено заметное, а в ряде случаев и довольно значительное торможение роста экспериментальных мышинных и крысиных опухолей синтезированными аномальными нуклеозидами азапиримидинового и бензтриазолового ряда (табл. 1, 2).

Таблица 2

Противоопухолевое действие аномальных нуклеозидов

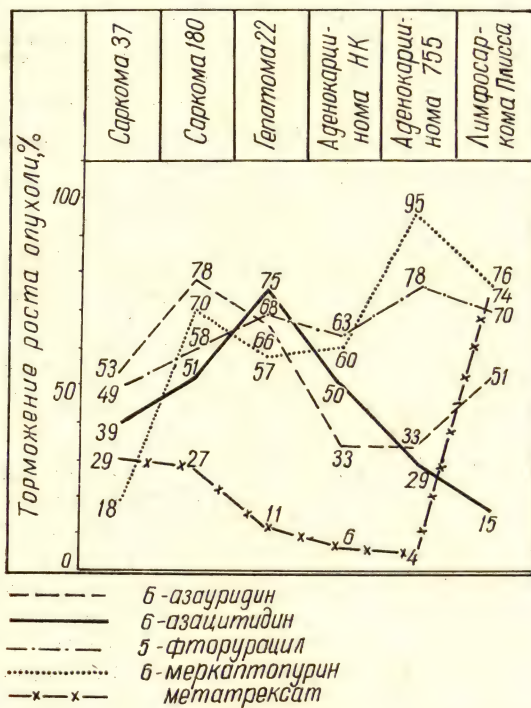
Препарат	Доза, мг/кг	Штамм опухоли	День начала лечения	Торможение роста опухоли, %
6-Азациитидин	120	Саркома МТХ	Восьмой	50
6-Азациитидин	120	Саркома 45	»	46,7
Этацитидин	25	То же	»	69
Этацитидин	25	Карцинома РА	»	73
6-Азауридин	120	Саркома МТХ	»	47
Глиацидин	250	То же	Девятый	45
	250	Карцинома Герена	Восьмой	41
	200	Саркома Крокера	Девятый	50
Бензтриазолилглюкоза	20			52
	25	Карцинома Герена	»	63
	100	То же	Восьмой	13
Бензтриазолилрибоза	30	»	»	46
	100	»	»	10

Из приведенных в табл. 1 экспериментальных данных видно, что азапиримидиннуклеозиды при ежедневном введении их животным в брюшную полость два раза в сутки оказывали тормозящее действие на развитие различных сарком, гепатомы 22 и аденокарциномы молочной железы. Особенный интерес представляет действие 6-азациитидина на гепатому 22 (рост опухоли тормозится на 75%) и 6-азациитидина в комбинации с витамином РР на саркому 180 (до 73% торможения), а также довольно высокое торможение роста различных опухолей О-ацилированными азапиримидиннуклеозидами, достигающие в случае лимфосаркомы Плисса 71%. Последние результаты согласуются с данными американских исследователей для триацетилазауридина, который применяли в форме таблеток через рот, тогда как незамещенные азануклеозиды вводят путем инъекции [11].

В табл. 2 представлены первые результаты противоопухолевых испытаний ряда аномальных нуклеозидов. Препараты вводили внутривентриально в физиологическом растворе один раз в день. Лечение начинали на 5—8-й день после перевивки, когда опухоли достигали измеримых размеров, и проводили в течение десяти дней.

Результаты экспериментальных исследований, приведенные в табл. 2, показывают, что указанные аномальные нуклеозиды — малотоксичные соединения, обладающие ингибирующим действием

на рост перевиваемых опухолей мышей и крыс (41—73%). Препарат этацитин вызывает значительное торможение роста опухолей. Рост саркомы 45 он тормозит на 69%, карциномы почек РА — на 73%. Бензтриазолилглюкоза и бензтриазолилрибоза в малых дозах (20—30 мг/кг) угнетают рост карциномы Герена соответственно на 63 и 46%, при больших дозах (100 мг/кг) антибластическое действие на карциному Герена у бензтриазолилгликозидов не обнаружено.



Спектр противоопухолевого действия ряда аномальных оснований и нуклеозидов.

Проведена работа по исследованию спектра действия ряда антиметаболитов на различные опухоли. Была изучена сравнительная противоопухолевая активность 6-азацитидина, 6-азауридина, 5-фторуридина, 6-меркаптопурина, метатрексата на ряд сарком и карцином (см. рисунок).

Как видно из рисунка, максимальная противоопухолевая активность у всех антимабололитов нуклеинового обмена при исследовании в одинаковых условиях очень близка. Даже на приведенном небольшом количестве примеров видна избирательность действия препаратов по отношению к различным по гистологическому стро-



ению опухолям. Так, все препараты, за исключением метатрексата, значительно тормозят рост саркомы 180 и гепатомы 22, причем наиболее сильно на указанные опухоли действуют азануклеозиды. На аденокарциномы и лимфосаркому сильнее действуют фторурацил и меркаптопурин. Сравнительно малоактивный к большинству указанных опухолей метатрексат значительно тормозит рост лимфосаркомы Плисса. В целом следует отметить, что, хотя у антиметаболитов процент торможения роста опухолей несколько ниже, чем у алкилирующих веществ, все же антиметаболиты имеют ряд существенных преимуществ. Они менее токсичны, обладают несколько иным спектром действия, могут оказывать торможение на различных этапах биосинтеза нуклеиновых кислот, следовательно, участвовать в биосинтетических процессах по нескольким механизмам. Все это свидетельствует о целесообразности применения комбинированной терапии несколькими препаратами с различным механизмом биологического действия не только после развития резистентности к одному препарату, а и вообще в процессе всего лечения. При этом следует учитывать, что если для аномальных оснований (фторурацила, меркаптопурина и др.) дозировки четко установлены, то для значительно менее токсичных аномальных нуклеозидов (азануклеозидов) этот вопрос пока далеко не решен. При биологическом изучении азануклеозидов было показано, что для каждого препарата существуют оптимальные дозы, дающие максимальный процент торможения роста опухоли и минимальную токсичность.

## Выводы

Синтезированные азапиримидин- и бензтриазолилнуклеозиды проявляют противоопухолевую активность в опытах на животных.

Установлены особенности спектра действия азапиримидиннуклеозидов в отношении различных сарком и карцином.

В одинаковых условиях опыта показана ярко выраженная избирательность действия препаратов по отношению к различным по гистологическому строению опухолям.

Аномальные нуклеозиды азапиримидинового ряда, по-видимому, могут найти применение в комплексной химиотерапии злокачественных опухолей.

## Литература

1. Хомченковский Е. И., Карпавичус К. И.— ЖВХО, 1963, 8, 424.
2. Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. Медлит, М., 1962.
3. Чернецкий В. П., Алексеева И. В.— Авт. свид. СССР 175482, 175483 от 25. IV 1962 г.; Бюлл. изобрет., 1965, 20, 16.
4. Чернецкий В. П., Алексеева И. В.— ХГС, 1967, 1109.



5. Škoda J., Hess V. F., Šorm F.— *Experientia*, 1957, 13, 150.
6. Handschumacher R. E.— *J. Biol. Chem.*, 1961, 235, 764.
7. Černečskij V. et al.— *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1962, 27, 87.
8. Mizuno V., Ikehara M., Watanabe K. A.— *Chem. Pharm. Bull.*, 1962, 10, 653.
9. Čemlčka J., Šorm F.— *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1965, 30, 2052.
10. Tamm I. et al.— *J. Exp. Med.*, 1961, 113, 625.
11. Creasey W. A. et al.— *Cancer Research*, 1963, 23, 444.

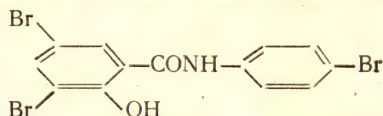
**ТриБАСК — СОЕДИНЕНИЕ, ОБЛАДАЮЩЕЕ ВЫСОКИМ АНТИМИКРОБНЫМ ЭФФЕКТОМ**

**М. Н. Ротмистров, Г. В. Кулик,  
Е. М. Скрыник, В. Г. Стецюк,  
А. Н. Бредихина, Л. Н. Лысенко,  
Л. П. Дробноход**

(Киевский государственный университет  
им. Т. Г. Шевченко)

В проблемной научно-исследовательской лаборатории синтетических антимикробных веществ Киевского университета в результате проведенных исследований разработаны и предложены для медицинской практики новые высокоэффективные антимикробные лекарственные препараты [1—3].

В статье излагаются результаты исследования 4', 3, 5-трибромсалициланилида (ТриБАСКа), синтезированного по методу [4],



М. в. 449,94;

т. пл. 223 — 226° С.

Препарат представляет бесцветный кристаллический порошок без вкуса и запаха, нерастворимый в воде, малорастворимый в большинстве органических растворителей. Растворимость в анисовом масле 17%, в диметилформамиде и циклогексаноне — 26%.

Изучен антимикробный спектр соединения по методу серийных разведений (табл. 1). Исходные растворы готовили в диметилформамиде в разведении 1 : 1000.

Из табл. 1 следует, что ТриБАСК принадлежит к веществам с избирательным антимикробным действием широкого спектра. В этом веществе благоприятно сочетаются антибактериальные и антигрибковые свойства. Особенно ценна способность ТриБАСКа подавлять в очень малых концентрациях мицелиальные грибы-дерматофиты и кандиды, так как борьба с кандидамикозами и грибковыми заболеваниями остается все еще не решенной задачей.

Широкий антимикробный спектр, бактериостатическое и бактерицидное действие в очень малых концентрациях (0,32—1,6 мкг/мл) на золотистый, белый и лимонный стафилококки, сарцины и микро-

Таблица 1  
Антимикробная активность ТриБАСКа

Тест-культура	Минимальная концентрация препарата, $\gamma/мл$	
	бактериостатическая	бактерицидная
<i>Sarcina flava</i>	0,32	0,32
<i>S. lutea</i>	1,60	1,60
<i>Staphylococcus aureus</i> 209	0,32	1,60
<i>Staph. albus</i>	0,32	1,60
<i>Staph. citreus</i>	0,32	1,60
<i>Streptococcus faecalis</i>	8,00	40
<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	1,60	1,60
<i>Micrococcus aurantiacus</i>	0,32	0,32
<i>Bacillus subtilis</i> 1232	1,60	1,60
<i>Bact. mesentericus</i> 2	1,60	1,60
<i>Bact. macerans</i> 1232	0,32	0,32
<i>Bact. mycoides</i> 537	1,60	1,60
<i>Bact. anthracoides</i>	1,60	8,00
<i>Bact. pyocaneum</i>	40	200
<i>Proteus vulgaris</i>	40	200
<i>Bacterium coli</i>	40	200
<i>Bact. dysenteriae flexneri</i> 88	40	40
<i>Bact. dysenteriae shigu</i> 920	40	40
<i>Salm typhi murium</i>	40	200
<i>Bacterium paratyphi</i> B 506	40	200
<i>Candida albicans</i> 62	6,2	6,2
<i>C. triadis</i>	0,75	0,75
<i>C. catenulata</i>	1,5	1,5
<i>C. tropicalis</i>	3,1	6,2
<i>C. mycotoruloidea</i>	6,2	12,5
<i>C. krusei</i>	6,2	6,2
<i>Trichophyton gypseum</i>	0,18	—
<i>T. acuminatum</i>	0,75	—
<i>Microsporium lanosum</i>	0,37	—
<i>M. equinum</i>	0,18	—
<i>Achorion gypseum</i>	0,75	—
<i>Penicillium cyclopium</i>	50	—
<i>Cladosporium herbariorum</i>	50	—
<i>Fusarium graminearum</i>	25	—
<i>Verticillium lateritium</i>	12,5	—
<i>Aspergillus niger</i>	50	—

кокки, споровые аэробные бактерии, значительное бактериостатическое действие на кишечную группу бактерий, кандидастатические и кандидацидные свойства, а также фунгистатическое действие на дерматомицеты в очень малых концентрациях — все эти качества ТриБАСКа побудили изучить его токсичность.

Токсичность препарата изучали в опытах на белых крысах при подкожном и пероральном введениях. Для оценки переносимости и токсичности определяли дозы: максимально переносимую ( $ЛД_0$ ) и абсолютно смертельную ( $ЛД_{100}$ ). Промежуточные параметры

токсичности вычисляли методом пробит-анализа по Миллеру и Тейнтеру (табл. 2).

Как видно из табл. 2, ТриБАСК является малотоксичным соединением. Важно отметить, что при испытании токсических доз гибель животных наступала в течение первых суток. Это указывает на то, что препарат не обладает задержанной токсичностью. Опыты пока-

Таблица 2  
Токсичность ТриБАСКа при однократном введении  
белым крысам

Способ введения	Доза, мг/кг				
	ЛД <sub>0</sub>	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub> (доверительные границы при $P=0,05$ )	ЛД <sub>84</sub>	ЛД <sub>100</sub>
Подкожно	600	960	1120 (1000÷1240)	1310	1500
Через рот	900	1280	1880 (1350÷2410)	2880	3200

зали, что 2—10% мази ТриБАСКа при многократном применении не вызывают раздражения кожи лабораторных животных. Нанесение препарата в виде 10%-ной мази на кожу человека (в опытах авторов на себе) не сопровождалось неприятными ощущениями, и ежедневные аппликации в течение десяти дней не оказывали раздражающего действия.

## Выводы

4',3,5-Трибромсалициланилид (ТриБАСК) можно рассматривать как один из лучших галоидсалициланилидов, имеющий широкий антимикробный спектр, избирательное действие и малую токсичность, что позволяет рекомендовать его в качестве нового сильнодействующего антисептика.

## Литература

1. Ротмистров М. Н., Михновская Н. Д., Кулик Г. В., Потоцкий И. И., Корниенко З. А.—Авт. свид. СССР № 144787; Бюлл. изобретений, 1962, № 3.
2. Ротмистров М. Н., Потоцкий И. И., Кулик Г. В., Василевская И. А., Заксон М. Л., Корниенко З. А.—Авт. свид. СССР № 137233; Бюлл. изобретений, 1961, № 7.
3. Ротмистров М. Н., Кулик Г. В., Михновская Н. Д., Потоцкий И. И. и Корниенко З. А.—Авт. свид. № 158056; Бюлл. изобретений, 1963, № 20.
4. Франц. пат. кл. C07c, № 1440615 З. 08. 64; 25. 04.66; РЖХим, 1967, 19Н234П.



## СОДЕРЖАНИЕ

И. М. Лосева, Е. С. Губницкая, Г. И. Деркач. Производные N-фосфорилированных мочевины и их антибластические свойства.	3
В. И. Кондратюк, Г. А. Голик, В. А. Шокол. Биологическая активность N-моноалкиламинов алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты.	12
В. В. Стопкань, В. И. Кондратюк, В. А. Шокол, Г. И. Деркач. Инсектицидное и биологическое действие диэфиров N-алкилуретанфосфорной кислоты.	19
В. Г. Дужак, Т. К. Рябуха, Н. Г. Фещенко. Фармакологические исследования 2-этилгексильных эфиров монофторангидридов алкилфосфоновых кислот.	22
В. А. Шокол, В. В. Стопкань, Г. А. Голик, Т. И. Черепенко, Г. В. Протопопова, Г. И. Деркач. Синтез и инсектицидная активность производных метил- и хлорметилфосфоновых кислот.	27
В. И. Кондратюк, Е. И. Слюсаренко, Г. И. Деркач. Биологическая активность N-карбалкоксамидов л-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты.	37
Б. Е. Билич, С. С. Дяченко, А. А. Коваль, В. П. Рудавский. Изучение антиканцерогенного действия эфиров N-диалкоксифосфонил-1,1-дихлориминокарбоновых кислот методом диффузии в агар и методом серийных разведений.	40
Б. Е. Билич, С. С. Дяченко, В. П. Рудавский, Г. И. Деркач. Поиски антимикробных веществ среди фосфорилированных производных галоидпропионовых и галоидбензойных кислот.	43
Б. Е. Билич, Л. Д. Проценко, Н. Я. Скульская. Антимикробное действие некоторых этилениминопроизводных фосфорной и тиофосфорной кислот.	48
И. К. Падченко, В. П. Рудавский. О протистостатическом действии некоторых фосфорилированных производных $\alpha$ , $\alpha$ , $\beta$ -трихлорпропионовой кислоты на возбудителя мочевого трихомоназа.	52
М. Б. Раппопорт. Морфологические и гистохимические изменения в организме теплокровных при действии диметилэвнимом эфира изопропилуретанфосфорной кислоты (авенином).	55
В. И. Кондратюк, Ж. М. Иванова, П. В. Родионов. О зависимости между строением и физиологической активностью некоторых фторангидридов кислот фосфора.	58
Е. П. Несынов, П. С. Пелькис, М. О. Швайгер, Т. П. Мандрик. Антимикробная активность замещенных угольной кислоты.	61
М. Б. Раппопорт, В. С. Яким. Патологоморфологические изменения в организме животных при действии 1-нафтил-N-метилкарбама-том (севином).	69
Б. Ф. Маличенко, Е. М. Левченко, Н. А. Маличенко, Г. И. Алябьева, Е. А. Шомова, Л. М. Ягупольский. О фунгицидной активности некоторых арил- и алкил-(2,6-динитро-4-трифторметилфениловых)-эфиров.	73
Б. Ф. Маличенко, Е. М. Левченко, Н. А. Маличенко, Г. И. Алябьева, Е. А. Шомова, Л. М. Ягупольский. О фунгицидной активности некоторых производных динитро- $\alpha$ , $\alpha$ , $\alpha$ -трифтор-о- и л-толуидина.	75
И. Г. Мизюкова, В. Е. Петрушкин, Н. М. Лысенко. О связи между строением и токсичностью некоторых тиоловых соединений.	78
Б. М. Гурьянов. Некоторые вопросы лечебной эффективности 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола).	82
В. Н. Котий. Биологическая активность нового комплексона 2-( $\beta$ , $\gamma$ -димеркаптопропоксид)-этансульфоната натрия — аналога унитиола.	84

В. Н. Котий. К первичной оценке антидотных свойств 2- (β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия по отношению к ряду тяжелых и редкоземельных металлов. . . . .	88
З. П. Булкина, Л. С. Пупко, Р. Г. Дубенко, А. Д. Грабенко, А. И. Дыченко, Е. Ф. Горбенко, М. Н. Данченко, П. С. Пелькис. Антибластические свойства арилгидразонов и замещенных нитроформазанов, содержащих трихлорметилмеркапто-, этилениминные и хлорэтиламиновые группы. . . . .	91
П. Н. Кулябко, Р. Г. Дубенко, П. С. Пелькис, [А. А. Городецк и й], Противолучевые свойства производных 1-арил-тетразолин-5-тионов. . . . .	98
Н. М. Лысенко, В. Н. Федосеева, В. Е. Кривенчук. О синтезе радиоактивного β, γ-димеркаптопропил-л-толилсульфида (мекаптида) и некоторых его производных. . . . .	103
Б. М. Туркевич, С. М. Татчин-Капустяк. Синтез и микробиологическая активность некоторых карбоновых кислот роданина. . . . .	108
В. В. Стопкань, Т. И. Черепенко, Е. С. Левченко, Я. Г. Бальон. Обиологической активности производных тиазина. . . . .	111
М. Л. Тараховский, В. В. Рыбакова, Е. П. Несынов, П. С. Пелькис. Спермицидная активность некоторых производных 2-меркаптобензозолов. . . . .	115
И. Ф. Владимирцев, Б. Е. Билич, В. М. Черкасов, С. С. Дяченко. Антимикробные свойства некоторых нафтохинонов. . . . .	121
А. В. Богатский, Л. А. Бланк, Г. А. Кожанова, Н. Л. Гарковик, Г. И. Горяшина, А. И. Грень, А. И. Дроздовская, О. С. Степанова. К вопросу об антимикробной и фунгицидной активности алкоксиалкилзамещенных 1,3-диоксанов. . . . .	124
Б. М. Гуцуляк, И. Н. Бутницкий. Производные лепидиния как регуляторы роста и развития сельскохозяйственных растений. Сообщение I. Влияние некоторых монометиновых и хиностириловых красителей производных N-ариллепидиния на рост и биохимические процессы в конопле и огурцах. . . . .	128
О. Н. Кулаева, В. М. Черкасов, Г. С. Третьякова, Л. К. Куриленко. Связь между строением цитокининов и их физиологической активностью. . . . .	136
В. Г. Дужак. К вопросу о зависимости между химическим строением и фармакологическим действием сульфониевых солей жирного и жирноароматического ряда. . . . .	144
Я. Н. Иващенко, О. Н. Яковлева, С. Д. Мощицкий, А. Ф. Павленко, Л. М. Швыдак. Синтез и исследование фитофизиологической активности производных пиридилпировиноградной кислоты. . . . .	150
К. А. Абрамова, Т. Д. Панасюк. Сравнительная оценка некоторых свойств гербицидов Трисбена-200, Банвела Ди Тордона. . . . .	153
Л. П. Киндзельский, А. Д. Грабенко, М. Н. Данченко, А. Г. Караванов, П. С. Пелькис. Изучение противолейкозного действия новых алкилирующих соединений. . . . .	158
М. О. Лозинский, Ю. В. Караванов, Т. Н. Кудря, П. С. Пелькис, Л. М. Ягупольский, Л. М. Швыдак, Т. М. Черевченко. Производные мочевины, полученные на основе 1-(л-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола, и их физиологическая активность. . . . .	161
З. А. Васильева, И. Г. Хаскин, Е. А. Шомова, Д. Ф. Ширанков. Некоторые производные 2, 2, 3-трихлорпропионовой кислоты и их физиологическая активность. . . . .	166
О. С. Степанова, В. П. Соловьева, А. И. Чекурда, Н. З. Прудник. Физиологическая активность сорбиновой кислоты и некоторых ее производных. . . . .	172



А. В. Богатский, З. И. Жилина, Д. Б. Фурман. М. В. Домбровская, Е. А. Станкевич, О. Л. Соловьева. Об окислении «отдува» с целью получения физиологически активных веществ	175
Р. В. Анброх, Л. Д. Загрийчук, О. Л. Соловьева, И. А. Новицкая, А. В. Богатский. Изучение состава и физиологической активности нефтяных кислот дизельного топлива и «отдува», полученных на основе восточных нефтей СССР.	179
Д. Г. Затула, И. Ф. Владимирцев, И. М. Редько, С. Р. Резник, В. К. Сытенко. Экспериментальное изучение противоопухолевых свойств 2-хлорнафтохинона.	187
И. Ф. Владимирцев, В. В. Стопкань, С. С. Хрипко, Т. И. Черепенко, В. М. Черкасов. О пестицидной активности некоторых производных азометинов.	191
М. О. Лозинский, М. Н. Ротмистров, С. Н. Кукота, В. В. Стопкань, А. П. Демяненко, Т. И. Черепенко, П. С. Пелькис. Противомикробное и противогрибковое действие производных арилазохлоруксусных кислот.	195
В. И. Литвиненко, О. И. Шевчук. Флаванолы.	198
А. А. Свищук, Р. А. Мырзина. Синтез аналогов пиперитона.	211
В. П. Чернецкий, Р. Е. Кавецкий, Л. Ф. Ларионов, И. В. Алексеева, Н. А. Водолазская, Н. А. Петруша, Э. Г. Ренгевич, Л. С. Петренко. Аномальные нуклеозиды. VII Синтез и исследование противоопухолевого действия некоторых азапиримидин- и бензтриазолилнуклеозидов.	215
М. Н. Ротмистров, Г. В. Кулик, Е. М. Скрыник, В. Г. Стецюк, А. Н. Бредицина, Л. Н. Лысенко, Л. П. Дробноход. ТриБАСК-соединение, обладающее высоким антимикробным эффектом.	220



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

*Печатается по постановлению редколлегии*

Редактор Л. П. Кругляк. Художественный редактор И. В. Козий. Технический редактор Н. П. Рахлина. Корректор Е. А. Михалец

БФ 34001. Зак. № 9-293. Изд. 698. Тираж 1200. Бумага № 2, 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печ. физ. листов 14,75+1 вкл. Усл. печ. листов 14,875. Учетно-изд. листов 14,03. Подписано к печати 15.7. 1969 г. Цена 1 руб. 56 коп.

Издательство «Наукова думка», Киев, Репина, 3.

Киевская книжная фабрика № 1 Комитета по печати при Совете Министров УССР,  
ул. Довженко, 5.

УДК 547.468 + 547.466 + 615.771

**Производные N-фосфорилированных мочевины и их антибластические свойства.** И. М. Лосева, Е. С. Губницкая, Г. И. Деркач. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

В статье рассматриваются вопросы противоопухолевого действия новых N-диэтилендиамидофосфонил-N'-арилмочевин. Испытание на двух штаммах перерывных опухолей (карциноме Герена и саркоме 45) показало, что 9 препаратов из 13 обладают выраженной антибластической активностью. Таблиц 7. Рисунков 5. Библиографий 5.

УДК 547.241 + 547.233 + 615.777/779

**Биологическая активность N-моноалкиламидов алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты.** В. И. Кондратюк, Г. А. Голик, В. А. Шокол. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

На белых мышах и крысах исследована биологическая активность N-моноалкиламидов алкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты (определены параметры токсичности, клиническая картина отравления, степень угнетения холинэстеразы сыворотки крови, эритроцитов, мозга, печени и почек). Таблиц 2. Библиографий 3.

УДК 632.951

**Инсектицидное и биологическое действие диэфиров N-алкилуретанфосфорной кислоты.** В. В. Стопкань, В. И. Кондратюк, В. А. Шокол, Г. И. Деркач. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена контактная активность на *Calandra oryzae* L. и внутрирастительное действие на жуках *Bothynoderes punctiventris* Germ, *Tanymecus palliatus* F. диалкиловых эфиров N-алкилуретанфосфорной кислоты, а также определены параметры их токсичности на белых мышах и крысах. Таблиц 3. Библиографий 8.

УДК 547.241 + 547.221 + 615—0,92.23

**Фармакологические исследования 2-этилгексильных эфиров монофторангидридов алкилфосфоновых кислот.** В. Т. Дужак, Т. К. Рябуха, И. Г. Фещенко. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучены фармакологические свойства 2-этилгексильных эфиров монофторангидридов алкилфосфоновой кислоты. Показано, что, являясь малотоксичным веществом, они обладают антихолинэстеразной активностью. 2-Этилгексильный эфир монофторангидрида гептилфосфоновой кислоты обладает миотическим действием. Таблиц. 3. Библиографий 13.

УДК 547.241 + 547.222 + 615.777/779

**Синтез и инсектицидная активность производных метил- и хлорметилфосфоновых кислот.** В. А. Шокол, В. В. Стопкань, Г. А. Голик, Т. И. Черепенко, Г. В. Протопопова, Г. И. Деркач. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Синтезированы эфирамидами, диамидами и N-фосфорилированные эфирамидами, диамидами метилфосфоновой и эфирамидами хлорметилфосфоновой кислот; исследована контактная активность на жуках *Calandra oryzae* L., системная активность на фасоли, зараженной *Tetranychus cinnabarinus* и бескрылыми самками тли (*Myzodotus persicae* S.) и фунгитоксическое действие на фитопатогенных грибах *Alternaria radicina* M. D. et E., *Aspergillus niger* Tiegh и *Fusarium oxysporum* Schetcht. Таблиц 5. Библиографий 12.

УДК 547.241 + 547.222 + 615.777/779

**Биологическая активность N-карбалкоксиамидов *n*-хлорфенилового эфира метилфосфоновой кислоты.** В. И. Кондратюк, Е. И. Слюсаренко, Г. И. Деркач. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Реакцией *n*-хлорфенилового эфира изоцианатометилфосфоновой кислоты со спиртами получен ряд соответствующих уретанов и изучена их биологическая активность. Таблица 1. Библиографий 2.

УДК 547.241 + 547.298 + 616,992.28

**Изучение антикандидозного действия эфиров N-диалкоксифосфонил-1,1-дихлориминокарбоновых кислот методом диффузии в агар и методом серийных разведений.** Б. Е. Билич, С. С. Дьяченко, А. А. Коваль, В. П. Рудавский. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена антикандидозная активность 14 эфиров N-диалкоксифосфонил-1,1-дихлориминокарбоновых кислот. Установлено, что часть из исследованных соединений обладает слабой антикандидозной активностью. Таблиц 1. Библиографий 11.

УДК 547.222 + 547.241 + 615.777/779

**Поиски антимикробных веществ среди фосфорилированных производных галоидпропионовых и галоидбензойных кислот.** Б. Е. Билич, С. С. Дьяченко, В. П. Рудавский, Г. И. Деркач. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Приведены результаты испытаний антимикробного действия ряда фосфорилированных амидов и амидинов. Найдены сильнодействующие вещества по отношению к золотистому стафилококку. Таблиц 2. Библиографий 7.

УДК 547.241 + 547.233 + 614.449

**Антимикробное действие некоторых этилениминопроизводных фосфорной и тиофосфорной кислот.** Б. Е. Билич, Л. Д. Проценко, Н. Я. Скульская. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена антимикробная активность 24 этилениминопроизводных фосфорной и тиофосфорной кислот. Установлено, что часть исследованных соединений обладает слабой антимикробной активностью по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке. Таблиц 2.

УДК 547.297 + 547.241 + 614.449

**О протистоцидном действии некоторых фосфорилированных производных  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ -трихлорпропионовой кислоты на возбудителя мочеполового трихомоноза.** И. К. Падченко, В. П. Рудавский. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

В работе приведены результаты испытаний трихомонацидной активности ряда диэфиров и диамидов  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ -трихлорпропиониламидофосфорной кислоты. Таблица 1. Библиографий 7.

УДК 616.36 + 61 + 12/615.9

**Морфологические и гистохимические изменения в организме теплокровных при действии диметилловым эфиром изопропилуретанфосфорной кислоты (авенином).** М. Б. Раппопорт. «Физиологически активные вещества». 1969 г., 2.

Приведены опыты на животных с целью выяснения влияния авенина на организм.

Установлено, что в больших суммарных дозах авенин вызывает токсический эффект и морфологические изменения в основных паренхиматозных органах. Библиографий 9.



УДК 547.241 + 547.221 + 615.777/779

**О зависимости между строением и физиологической активностью некоторых фторангидридов кислот фосфора.** В. И. Кондратюк, Ж. М. Иванова, П. В. Родионов. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена токсичность известных и вновь полученных фторангидридов эфиров кислот фосфора. Установлено, что при замещении атомов фтора или алкоксигрупп на изотиоцианатную или дихлорметиленамидную группу токсичность соединений резко снижается. Таблиц 1. Библиографий 14.

УДК 547.493 + 614.449

**Антимикробная активность замещенных угольной кислоты.** Е. П. Несынов, П. С. Пелькис, М. О. Швайгер, Т. П. Мандрик. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

На 6 штаммах грамположительных и граммотрицательных бактерий и грибов изучена антимикробная активность 49 замещенных угольной кислоты. Наибольшая чувствительность к этим препаратам наблюдается у *Fusarium avenaceum*, наименьшая — у *Mycobacterium B<sub>3</sub>* и *Candida albicans*.

Изучена зависимость антимикробной активности от строения препаратов. Таблиц 1. Библиографий 6.

УДК 616.091—6159

**Патологоморфологические изменения в организме животных при воздействии 1-нафтил-N-метилкарбаматом (севином).** М. Б. Раппопорт, В. С. Яким. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучены морфологические изменения в организме животных при введении севина per os и через дыхательные пути в различных дозах и концентрациях. Установлена прямая зависимость структурных сдвигов от величины дозы. Выяснено, что существует взаимосвязь между количеством накопившегося препарата и биохимическими, гистохимическими, морфологическими изменениями в органах. Рисунков 3. Библиографий 3.

УДК 547.562 + 547.221 + 615.777/779

**О фунгицидной активности некоторых арил- и алкил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловых) эфиров.** Б. Ф. Маличенко, Е. М. Левченко, Н. А. Маличенко, Г. И. Алябьева, Е. А. Шомова, Л. М. Ягупольский. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена фунгицидная активность некоторых алкил- и арил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловых) эфиров. Наибольшей активностью обладают изобутил- и изоамил- (2,6-динитро-4-трифторметилфениловые) эфиры. Таблиц 1. Библиографий 2.

УДК 547.221 + 547.552 + 632.934.1

**О фунгицидной активности некоторых производных динитро- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -трифтор-*o*- и *p*-толуидина.** Б. Ф. Маличенко, Е. М. Левченко, И. А. Маличенко, Г. И. Алябьева, Е. А. Шомова, Л. М. Ягупольский. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена фунгицидная активность некоторых производных динитро- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -трифтор-*o*- и *p*-толуидина. Установлено, что фунгицидная активность этих соединений зависит от количества и природы заместителей у атома азота и от взаимного расположения трифторметильной и алкиламиногрупп. Таблиц 1. Библиографий 3.

УДК 547.269 + 615.778.71

**О связи между строением и токсичностью некоторых тиоловых соединений.** И. Г. Мизюкова, В. Е. Петрунькин, Н. М. Лысенко. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена зависимость между строением и токсичностью некоторых тиоловых соединений, влияние отдельных функциональных групп, изомерии, а также физико-химических свойств. При этом установлено, что димеркаптоалкансульфонатриевые соли и димеркаптопропилариловые эфиры и тиозфиры относятся к малотоксичным соединениям. Таблиц 2. Библиографий 16.

УДК 547.425 + 547.299 + 615.778.71

**Некоторые вопросы лечебной эффективности 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола).** Б. М. Гурьянов. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

В работе показано, что при хронической свинцовой интоксикации снижается количественное содержание SH-групп в крови. Унитиол реактивирует сульфгидрильные группы, заблокированные этим ядом. Библиографий 10.

УДК 547.299 + 547.425 + 615.778.71

**Биологическая активность нового комплексона 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия — аналога унитиола.** В. Н. Котий. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена биологическая активность (токсичность) 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия — аналога унитиола. Библиографий 19.

УДК 547.299 + 547.425 + 615.778.71

**К первичной оценке антидотных свойств 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната по отношению к ряду тяжелых и редкоземельных металлов.** В. Н. Котий. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

В работе дана первичная оценка антидотных свойств 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия в модельных опытах (in vitro) по отношению к ряду тяжелых и редкоземельных металлов (кадмий, ртуть, кобальт, свинец, туллури, цирконий и молибден). Таблиц 1. Библиографий 13.

УДК 547.547 + 547.288 + 615.771.7

**Антибластические свойства арилгидразонов и замещенных нитроформазанов, содержащих трихлорметилмеркапто-, этиленминные и хлорэтиламинные группы.** З. П. Булкина, Л. С. Пупко, Р. Г. Дубенко, А. Д. Грабенко, А. И. Дыченко, Е. Ф. Горбенко, М. Н. Данченко, П. С. Пелькис. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Описаны различные производные арилгидразонов и замещенных нитроформазанов, содержащие трихлорметилмеркапто-, этиленминные и хлорэтиламинные группы и изучены их антибластические свойства. Отдельные из синтезированных препаратов ингибируют рост злокачественных перевиваемых опухолей от 60 до 100%. Таблиц 2. Библиографий 14.



УДК 547.77 + 615.771.7

**Противолучевые свойства производных 1-арил-тетразолин-5-тионов.** П. Н. Кулябко, Р. Г. Дубенко, П. С. Пелькис, А. А. Городецкий. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

С целью изыскания средств профилактики лучевых поражений синтезированы и испытаны производные 1-арилтетразолин-5-тиона. Установлено, что защитными антилучевыми свойствами обладают лишь замещенные, содержащие в бензольном ядре галоиды. При испытании этих соединений на животных выживаемость составляла 40—57%. Таблиц 2. Рисунков 3. Библиографий 3.

УДК 547.426 + 547.533 + 615.9/085.7

**О синтезе радиоактивного  $\beta$ ,  $\gamma$ -димеркаптопропил-*n*-толилсульфида (мекаптида) и некоторых его производных.** Н. М. Лысенко, В. Н. Федосеева, В. Е. Кривенчук. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Синтезирован  $\beta$ ,  $\gamma$ -димеркаптопропил-*n*-толилсульфид (мекаптив), содержащий  $S^{35}$  в меркаптогруппах. Установлено, что при обработке свинцовой соли радиоактивного мекаптида сероводородом в эфире наряду с отщеплением свинца имеет место изотопный обмен серы. Библиографий 3.

УДК 547.78 + 547.293 + 615.724.8

**Синтез и микробиологическая активность некоторых карбоновых кислот роданина.** Б. М. Туркевич, С. М. Татчин-Капустяк. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Описан синтез  $\beta$ -аланина и глутаминовой кислоты с тиазолидиновыми циклами. Показано, что большинство синтезированных соединений обладает противотуберкулезной активностью. Таблиц 3. Библиографий 9.

УДК 632.952

**О биологической активности производных тиазина.** В. В. Стопкань, Т. И. Черепенко, Е. С. Левченко, Я. Г. Бальон. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Приведены результаты лабораторных испытаний производных тиазина и продуктов их гидролиза на биологическую активность. Указанные соединения проявили довольно высокие фунгицидные и бактерицидные свойства. Таблиц 2. Библиографий 5.

УДК 547.78 + 615.765

**Спермицидная активность некоторых производных 2-меркаптобензозолов.** М. Л. Тараховский, В. В. Рыбакова, Е. П. Несынов, П. С. Пелькис. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

С целью изыскания новых контрацептивных препаратов местного действия исследовали спермицидную и контрацептивную активности меркаптопроизводных бензимидазола, бензтиазола и дигидразидов угольной кислоты; влияние этих препаратов на микрофлору влагалища женщин, а также их токсические и тератогенные свойства. Таблиц 2. Рисунков 1. Библиографий 30.



УДК 547.656 + 614.449

**Антимикробные свойства некоторых нафтохинонов.** И. Ф. Владимирцев, Б. Е. Билич, В. М. Черкасов, С. С. Дяченко. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучена антикандидозная и антимикробная активность десяти нафтохинонов. Установлено, что 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинон обладает выраженным антикандидозным и угнетающим действием на рост эпидермофитона Кауффмана — Вольфа. Таблиц 1. Библиографий 9.

УДК 547.841 + 614.449 + 632.934.1

**К вопросу об антимикробной и фунгицидной активности алкоксиалкилзамещенных 1, 3-диоксанов.** А. В. Богатский, Л. А. Бланк, Г. А. Кожанова, Н. Л. Гарковик, Г. И. Горяшина, А. И. Грень, А. И. Дроздовская, О. С. Степанова. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

В статье изложено продолжение работ по испытанию некоторых алкоксиалкилзамещенных 1,3-диоксанов в качестве антимикробных и фунгицидных препаратов. Наиболее активным из изученных соединений оказался 2, 4, 5, 6-тетраметил-5,2-метоксиэтил -1, 3-диоксан по отношению к стафилококку, кишечной палочке и спорообразующим бактериям. Таблиц 1. Библиографий 5.

УДК 547.831 + 631.547

**Производные лепидиния как регуляторы роста и развития сельскохозяйственных растений. Сообщение I. Влияние некоторых монометиновых и хиностириловых красителей производных N-ариллепидиния на рост и биохимические процессы в конопле и огурцах.** Б. М. Гуцуляк, И. Н. Бутницкий. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Исследовано ростстимулирующее действие на прорастание семян конопля и огурцов некоторых монометинцианинов и красителей-стирилов, производных N-ариллепидиния. Таблиц 6. Библиографий 15.

УДК 547.853 + 547.857

**Связь между строением цитокининов и их физиологической активностью.** О. Н. Кулаева, В. М. Черкасов, Г. С. Третьякова, Л. Н. Куриленко. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Синтезирован ряд соединений цитокининового типа и изучена их физиологическая активность по способности задерживать пожелтение листьев.

Установлена определенная зависимость между структурой цитокининов и их физиологической активностью. Рисунков 7. Библиографий 26.

УДК 615.511/615.711.7

**К вопросу о зависимости между химическим строением и фармакологическим действием сульфониевых солей жирного и жирно-ароматического ряда.** В. Г. Дужа к. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Исследованы фармакологические свойства сульфониевых солей как возможных вазоактивных средств. Показана зависимость между химическим строением и фармакодинамикой сульфониевых солей. Таблиц 1. Рисунков 1. Библиографий 7.

УДК 547.82 + 547.484 + 631.547

**Синтез и исследование физиологической активности производных пиридилпировиноградной кислоты.** Я. Н. Иващенко, О. Н. Яковлева, С. Д. Мошницкий, А. Ф. Павленко, Л. М. Швыдак. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Конденсацией N-окисей пиридила,  $\alpha$ -пиколина и  $\gamma$ -пиколина с алкиловыми эфирами щавелевой кислоты получены алкиловые эфиры N-окисей пиридилпировиноградной кислоты и изучена их физиологическая активность. Установлено, что в отличие от некоторых других производных пиридилпировиноградной кислоты соединения этого типа заметной физиологической активностью не обладают. Таблиц 1. Библиографий 2.

УДК 547.827 + 632.954

**Сравнительная оценка некоторых свойств гербицидов Трибена-200, Банвела и Тордона.** К. А. Абрамова, Т. Д. Панасюк. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Проведено сравнительное изучение гербицидов «Трибена-200, Банвела и Тордона» с целью выявления наиболее перспективного из них. Таблиц 5. Библиографий 5.

УДК 616.006.446

**Изучение противолейкозного действия новых алкилирующих соединений.** Л. П. Кинзельский, А. Д. Грабенко, М. Н. Данченко, А. Г. Караванов, П. С. Пелькис. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

С целью изыскания противолейкемических средств синтезированы замещенные эфиры карбоновых кислот, содержащие  $\beta$ ,  $\beta'$ -дихлордиэтиламинные группы, и исследована их физиологическая активность. Таблиц 1. Библиографий 9.

УДК 547.435 + 631.547

**Производные мочевины, полученные на основе 1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола, и их физиологическая активность.** М. О. Лозинский, Ю. В. Караванов, Т. Н. Кудря, П. С. Пелькис, Л. М. Ягупольский, Л. М. Швыдак, Т. М. Черевченко. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

С целью получения новых пестицидов синтезированы производные мочевины и тиомочевины на основе 1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола. Показано, что полученные мочевины обладают значительным растактивирующим действием на двудольные и луковичные и гербицидным действием на злаки. Таблиц 2. Библиографий 4.

УДК 547.496 + 632.934.1

**Некоторые производные 2, 2, 3-трихлорпропионовой кислоты и их физиологическая активность.** З. А. Васильева, И. Г. Хаскин, Е. А. Шомова, Д. Ф. Ширянов. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Получен ряд ариламидов 2, 2, 3-трихлорпропионовой и 2, 2, 3-трихлорпропионилтиомочевины и изучена их биологическая активность. Ариламиды 2, 2, 3-трихлорпропионовой кислоты обладают сильными фунгицидными свойствами. Таблиц 4. Библиографий 4.



УДК 547.393 + 614.449

**Физиологическая активность сорбиновой кислоты и некоторых ее производных.** О. С. Степанова, В. П. Соловьева, А. И. Чекурда, Н. З. Прудник. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Исследовано влияние сорбиновой кислоты и некоторых ее производных на фагоцитарную активность лейкоцитов морских свинок. Показано, что введение сорбиновой кислоты, ее пропилового эфира и сорбинового спирта повышает фагоцитарную активность в среднем в два-три раза.

Сорбиновая кислота и ее производные повышают сопротивляемость организма морских свинок по отношению к стафилококку в два-три раза. Таблиц 2. Библиографий 7.

УДК 665.521.7 + 631.547

**Об окислении «отдува» с целью получения физиологически активных веществ.** А. В. Богатский, З. И. Жилина, Д. Б. Фурман, М. В. Домбровская, Е. А. Станкевич, О. Л. Соловьева. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Для повышения процентного содержания нафтеновых кислот «отдува» (побочный продукт производства битума) проведено окисление «отдува» кислородом воздуха в присутствии катализаторов. Найдены оптимальные условия окисления. Показано, что натриевые соли нафтеновых кислот, полученных окислением «отдува», обладают ростактивирующей активностью. Таблиц 3. Библиографий 7.

УДК 665.521.7 + 631.547

**Изучение состава и физиологической активности нафтеновых кислот дизельного топлива и «отдува», полученных на основе восточных нефтей СССР.** Р. В. Анброк, Л. Д. Загрийчук, О. Л. Соловьева, Н. А. Новицкая, А. В. Богатский. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Исследован состав и физиологическая активность нафтеновых кислот дизельного топлива и «отдува» на базе восточных нефтей СССР. Показано, что ростовая активность солей этих кислот изменяется в зависимости от состава и молекулярного веса. Таблиц 6. Библиографий 4.

УДК 547.656 + 615.771.7

**Экспериментальное изучение противоопухолевых свойств 2-хлорнафтохинона.** Д. Г. Затула, И. Ф. Владимирцев, И. М. Редько, С. Р. Резник, В. К. Сытенко. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучено антибластическое действие 2-хлорнафтохинона, который в опытах *in vitro* подавляет рост микробов «Н» и *Staphylococcus aureus* 209-УФ-3, а в опытах *in vitro* значительно тормозит развитие саркомы 37, карциномы Эрлиха, саркомы Крокера и карциномы Герена. Таблиц 4. Рисунков 1. Библиографий 12.

УДК 632.951

**О пестицидной активности некоторых производных азометинов.** И. Ф. Владимирцев, В. В. Стопкань, С. С. Хрипко, Т. И. Черепенко, В. М. Черкасов. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Изучено 48 производных азометинов (из них 13 синтезированы впервые) на инсектицидное, фунгицидное и бактерицидное действие. Таблиц 1. Библиографий 19.



УДК 632.95.024.1

**Противомикробное и противогрибковое действие производных арилазохлоруксусных кислот.** М. О. Лозинский, М. Н. Ротмистров, С. Н. Кукота, В. В. Стопкань, А. П. Демяненко, Т. И. Черепенко, П. С. Пелькис. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Исследована физиологическая активность этиловых эфиров ацилгидразидов изотиоцианатов, 4-фенилзамещенных  $\Delta^3$ -1, 3,4-оксадиазолонов-5, полученных на основе арилазохлоруксусных кислот. Установлено, что изотиоцианаты арилазохлоруксусных кислот проявляют кандидацидную активность. Таблиц 2. Библиографий 6.

УДК 547.816

**Флаванолы.** В. И. Литвиненко, О. И. Шевчук. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Статья представляет обзор по одному из перспективных в физиологическом отношении классов флавоноидных соединений. В обзоре освещены вопросы обнаружения, химического исследования флаванолов, а также их распространения в растениях. Таблиц 3. Библиографий 42.

УДК 547.537

**Синтез аналогов пиперитона.** А. А. Свищук, Р. А. Мырзина. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

На основе конденсации соответствующих производных малонового эфира, 1-бром-3-кетобутана и этилового эфира бромуксусной кислоты с последующей конденсацией по Дикману и декарбоксилированием синтезированы аналоги пиперитона с изобутильными и изоамильными остатками в положении 4. Таблиц 1. Библиографий 2.

УДК 547.77 + 547.917 + 615.771.7

**Аномальные нуклеозиды. VIII. Синтез и исследование противоопухолевого действия некоторых азапиримидин- и бензтриазолилнуклеозидов.** В. П. Чернецкий, Р. Е. Кавецкий, Л. Ф. Ларионов, И. В. Алексеева, Н. А. Водолазская, Н. А. Петруша, Л. С. Петренко, Э. Е. Ренгевич. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Синтезированы азапиримидин- и бензтриазолилнуклеозиды, которые, по-видимому, могут найти применение в комплексной химиотерапии злокачественных опухолей. Таблиц 2. Рисунков 1. Библиографий 11.

УДК 547.581.11 + 614.449

**ТриБАСК — соединение, обладающее высоким антимикробным эффектом.** М. Н. Ротмистров, Г. В. Кулик, Е. М. Скрыник, В. Г. Стецюк, А. Н. Бредихина, Л. Н. Лысенко, Л. П. Дробноход. «Физиологически активные вещества», 1969 г., 2.

Синтезирован и изучен 4', 3,5-трибромсалициланилид (ТриБАСК), обладающий антимикробными свойствами и малой токсичностью. Таблиц 2. Библиографий 4.

**ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКОВА ДУМКА»  
В 1969 г. ВЫПУСКАЕТ В СВЕТ КНИГИ ИЗ СЕРИИ  
«НАУЧНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРУДА»:**

**Воблый К. Г., академик АН УССР. Организация труда научного работника.** Язык украинский. 7 л. 26 коп.

В книге «Организация труда научного работника», впервые изданной в 1947 году, известный украинский экономист и эконом-географ К. Г. Воблый рассматривает важнейшие вопросы научно-вспомогательной, научно-исследовательской и научно-организационной работы.

Уделено значительное внимание планированию деятельности научного работника, выбору темы научной работы, собиранию материала, его сведению и обработке.

Идет речь также о литературном оформлении научного труда, его композиции, архитектонике, стилистической обработке, редактировании и подготовке к печати.

Книга рассчитана на широкие круги научных работников. Много полезного почерпнут из нее партийные, советские и хозяйственные работники, преподаватели и студенты вузов, техникумов, а также учителя средних школ и работники советской печати.

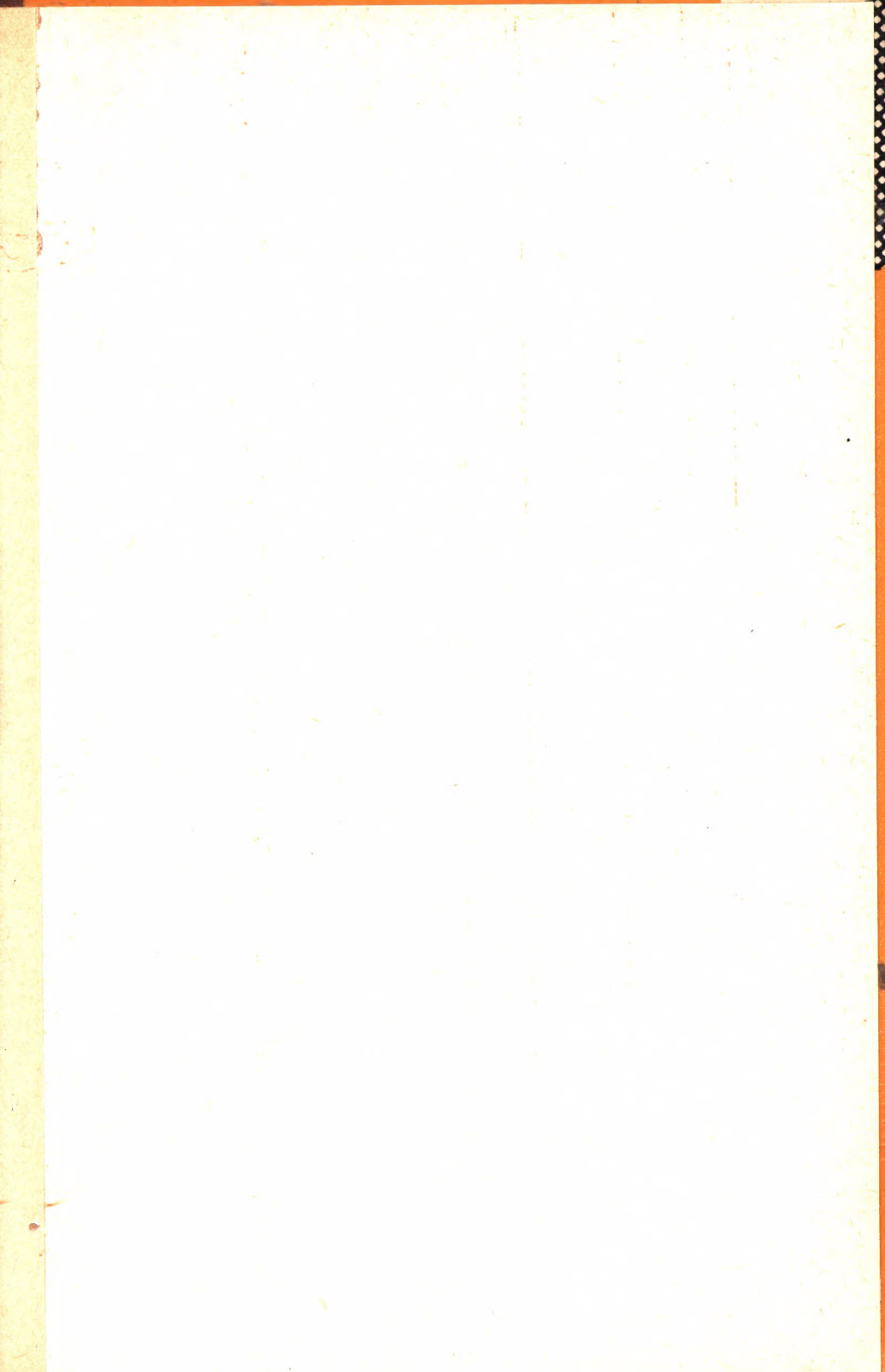
**Патон Б. Е., академик, Трефилов В. И., доктор физико-математических наук. НОТ и комплексность научных исследований.** Язык украинский. 4 л. 15 коп.

Изучение развития научных коллективов, особенностей организации труда, анализ деятельности отдельных академических учреждений на основе социологических исследований дают возможность наметить разнообразные способы интенсификации, повышения эффективности и комплексной организации научно-исследовательских работ.

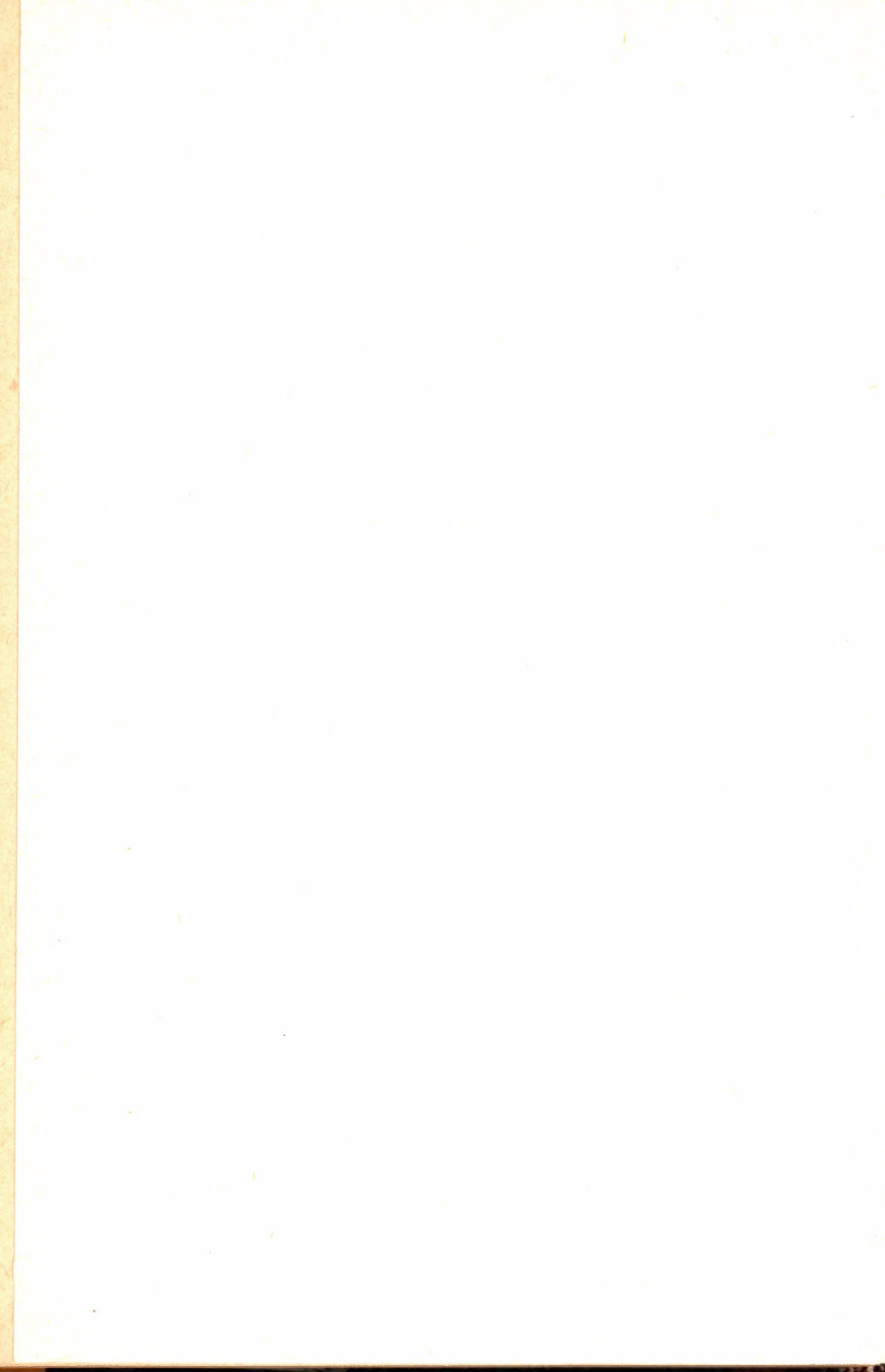
Обо всем этом рассказывается в брошюре.

Рассчитана на сотрудников научно-исследовательских и проектных институтов, вузов и всех, интересующихся вопросами научной организации труда.

*Предварительные заказы на эти издания принимают книжные магазины книготоргов, потребительской кооперации, а также книжный магазин издательства «Наукова думка» (Киев-1, ул. Кирова, 4). После выхода книг из печати магазин вышлет их в адрес заказчика наложенным платежом.*











1 р. 56 коп.

